

ノロウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子
およびプロテアーゼ遺伝子の分子進化に関する研究

保健科学研究科 博士後期課程 保健科学専攻 医療科学領域
18D101 尾崎 恵太

研究指導教員 木村 博一 教授

論文要旨（和文）

ノロウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子 およびプロテアーゼ遺伝子の分子進化に関する研究

保健科学研究科 博士後期課程 保健科学専攻 医療科学領域
18D101 尾崎 恵太

本研究では、「ノロウイルスの RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子およびプロテアーゼ遺伝子の分子進化に関する研究」と題して、ノロウイルス（以下、NoV）ゲノムの複製に重要な RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RNA dependent RNA polymerase、以下 RdRp）をコードする遺伝子および翻訳タンパク質の開裂に必須のプロテアーゼ（protease）をコードする遺伝子の分子進化に関する研究を種々のバイオインフォマティクス技術を用いて行った。

「緒論」では、NoV の疫学や遺伝学的特性などの NoV の特徴、分子進化学とバイオインフォマティクス技術ならびに本研究の目的について述べた。

「第一章 ノロウイルス遺伝子群 II の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子の分子進化に関する研究」では、まず NoV 遺伝子群 II（Genogroup II、以下 GII）RdRp 遺伝子全長の塩基配列の網羅的収集を行い、Bayesian Markov chain Monte Carlo (MCMC) 法による時系列系統解析を行った。その結果、NoV GII の RdRp 遺伝子は GIV から約 570 年前に分岐し、現在に至るまで 23 の遺伝子型に進化し、3 つの系統（lineage）を形成した。進化速度は各遺伝子型により異なり、 10^{-3} substitutions/site/year 以上と推定され、進化は急速であったことを明らかにした。さらに、ホモロジーモデリング法を用い、各遺伝子型の RdRp タンパク質の立体構造を構築し、アミノ酸置換部位や選択圧の予測された部位を立体構造上にプロットした。その結果、RdRp タンパク質におけるアミノ酸置換部位（39-107 部位）および負の選択と推定された部位（負の選択部位）の多くは立体構造の外側に推定された。一方で、正の選択部位は認められなかった。また、Bayesian skyline plot 法を用いて、NoV GII の RdRp 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの推移を解析したところ、複数の遺伝子型でゲノムポピュレーションサイズの上昇した年代と過去の疫学調査によって流行が報告された年代が一致した。そのため、十分な NoV ゲノムプールを作成すれば、BSP 法により、各遺伝子型の過去の流行動向を推定することが可能と思われた。

次に、「第二章 ノロウイルス遺伝子群 II のプロテアーゼ遺伝子の分子進化に関する研究」では、RdRp 遺伝子同様 NoV GII の Pro 遺伝子全長配列を網羅的に収集し、Bayesian MCMC 法によって時系列系統解析を行った。その結果、NoV GII は GIV から約 340 年前に分岐し、GII クラスタ（集団）は約 270 年前に分岐を開始した。そして、現在に至るまで 26 の遺伝子型へ進化し、それら遺伝子型は 3 つの系統を形成することが示唆された。さらに、NoV GII の RdRp 遺伝子と Pro 遺伝子の進化パターン（系統樹の形状および分岐年代）は類似していたことから、両遺伝子は共進化したことが推察された。一方、両遺伝子と VP1 遺伝子とは異なる進化パターンを示したが、この原因として、NoV ゲノムのオープンリーディングフレーム 1（Open reading frame 1、以下 ORF1）と ORF2 の結合部位で生じる組換えが各遺伝子の進化に影響することが示唆された。さらに、ホモロジーモデリング法を用いて、RdRp タンパク質同様、プロテアーゼタンパク質の立体構造を構築し、置換部位や選択部位に関する構造解析を行った。その結果、NoV GII のプロテアーゼタンパク質は多くのアミノ酸置換を伴いながら進化した。これらの置換部位のうち、感染後の生体防御の圧力による正の選択部位は認められなかった。また、プロテアーゼの活性中心から離れた部位のアミノ酸置換は、負の選択部位と推定され、活性中心に隣接したアミノ酸置換のほとんどは中立突然変異と推定された。このことは、プロテアーゼの活性中心から離れたアミノ酸部位の突然変異はウイルスの生存にとって有害となり得るが、活性中心近傍の突然変異は進化において有利にも不利にも作用しないことが示唆された。また、NoV GII の Pro 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの推移は、各遺伝子型で異なっており、そのサイズ変動は過去の疫学報告と一致し、過去の流行が推測可能であると示唆された。

以上のことから、本研究によって、NoV GII の RdRp 遺伝子および Pro 遺伝子の分子進化の一端を明らかにすることができた。そして、得られた知見は、今後の NoV の抗ウイルス薬の開発や流行予測に資すると考えられる。

キーワード：ノロウイルス、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ、プロテアーゼ、分子進化

目次

| | |
|------------------------------------|----|
| I. 緒論 | 1 |
| 1. ノロウイルスの特徴 | 1 |
| 1-1. ノロウイルスの疫学 | 1 |
| 1-2. ノロウイルスの発見・命名ならびに分類の経緯 | 2 |
| 1-3. 臨床症状 | 3 |
| 1-4. NoV のゲノム構造 | 4 |
| 1-5. NoV の遺伝学的多様性 | 5 |
| 1-6. NoV の主な非構造タンパク質 | 6 |
| 1-6-1. RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ | 6 |
| 1-6-2. NoV プロテアーゼ | 8 |
| 1-7. NoV 感染症の分子疫学 | 9 |
| 2. 分子進化学 | 11 |
| 2-1. 正の選択圧と負の選択圧と中立突然変異 | 11 |
| 3. バイオインフォマティクス技術と分子進化学 | 13 |
| 3-1. 分子系統解析 | 13 |
| 3-2. バイオインフォマティクス技術によるタンパク質の立体構造解析 | 15 |
| 3-3. ウイルスゲノムの集団遺伝学的解析 | 16 |
| 4. 本研究の目的 | 17 |

II. 第一章 ノロウイルス遺伝子群 II の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子の分子進化に関する研究

| | |
|---|----|
| 1. 緒言 | 21 |
| 2. 材料と方法 | 22 |
| 2-1. NoV の塩基配列データセットの作成 | 22 |
| 2-2. Bayesian Markov chain Monte Carlo 法を用いた時系列系統解析による NoV GII の <i>RdRp</i> 遺伝子の進化系統樹の作成および進化速度の推定 | 24 |
| 2-3. NoV GII の <i>RdRp</i> 遺伝子の系統間距離の解析 | 26 |
| 2-4. 選択圧解析 | 27 |
| 2-5. <i>RdRp</i> タンパク質の三次元構造の構築および負の選択圧とアミノ酸置換部位のマッピング | 28 |
| 2-6. Bayesian skyline plot 法による NoV GII の <i>RdRp</i> 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの解析 | 29 |
| 2-7. 統計解析 | 29 |
| 3. 結果 | 30 |
| 3-1. Bayesian MCMC 法を用いて構築された NoV GII の <i>RdRp</i> 遺伝子の時系列系統樹および進化速度の推定 | 30 |
| 3-2. NoV GII の <i>RdRp</i> 遺伝子の系統間距離の解析 | 32 |
| 3-3. NoV GII の <i>RdRp</i> タンパク質構造上のアミノ酸置換と負の選択部位の | |

| | |
|---|----|
| マッピング | 33 |
| 3-4. Bayesian skyline plot 法を用いた NoV GII の <i>RdRp</i> 遺伝子のゲノム ポピュレーションサイズの解析 | 35 |
| 4. 考察 | 36 |
| 5. 結論 | 42 |
| 6. 図の説明 | 44 |
| 7. 表と図 | 46 |
| 8. 補足表と図 | 62 |
| III. 第二章 ノロウイルス遺伝子群 II のプロテアーゼ遺伝子の分子進化に 関する研究 | |
| 1. 緒言 | 84 |
| 2. 材料と方法 | 85 |
| 2-1. NoV の塩基配列データセットの作成 | 85 |
| 2-2. Bayesian Markov chain Monte Carlo 法を用いた時系列系統解析による <i>Pro</i> 遺伝子の進化系統樹の作成および進化速度の推定 | 87 |
| 2-3. NoV GII の <i>Pro</i> 遺伝子の系統間距離の解析 | 89 |
| 2-4. プロテアーゼタンパク質の三次元構造の構築および負の選択部位と アミノ酸置換部位のマッピング | 89 |
| 2-5. Bayesian skyline plot 法による NoV GII の <i>Pro</i> 遺伝子のゲノムポピュレ ーションサイズの解析 | 91 |

| | |
|--|-----|
| 2-6. 統計解析 | 92 |
| 3. 結果 | 92 |
| 3-1. Bayesian MCMC 法を用いた時系列系統解析による <i>Pro</i> 遺伝子の進化 系統樹および進化速度の推定 | 92 |
| 3-2. NoV GII の <i>Pro</i> 遺伝子の系統間距離の解析 | 95 |
| 3-3. プロテアーゼタンパク質の三次元構造の構築および負の選択部位と アミノ酸置換部位のマッピング | 96 |
| 3-4. Bayesian skyline plot 法を用いて NoV GII 株の <i>Pro</i> 遺伝子のゲノムポピ ュレーションサイズの解析 | 98 |
| 4. 考察 | 99 |
| 5. 結論 | 106 |
| 6. 図の説明 | 109 |
| 7. 表と図 | 112 |
| 8. 補足表と図 | 130 |
| IV. 引用文献 | 153 |
| 謝辞 | 179 |

I. 緒論

1. ノロウイルスの特徴

1-1. ノロウイルスの疫学

ノロウイルス（種：Norwalk virus）は、カリシウイルス科（*Caliciviridae*）、ノロウイルス属（*Norovirus*）に属し、直径 27-40nm、正二十面体構造を有し、エンベロープを持たないウイルスである [35]。我が国を含む北半球の先進諸国においては、ノロウイルス感染症は、秋季から冬季にかけて流行し、ウイルス性急性胃腸炎の主な原因であると考えられている [35]。また、過去数年の本邦の食中毒統計によれば、ノロウイルスはウイルス性食中毒の 95% 以上の原因となるだけでなく、食中毒の事件数のうち、全体の 20~40% を占め、年間当たりの患者総数の約半数（約 1 万人）を占める [57]。このように、ノロウイルスによる食中毒は 1 件当たりの患者総数が多い、すなわち大規模な事例になりやすいことから公衆衛生上大きな問題となっている。大規模食中毒事件が起こる要因としては、上述したように糞便、嘔吐物で汚染された手で食品に触れる二次感染によるものが多い [74]。具体的には、2014 年に浜松市で発生したノロウイルスに汚染されたパンを原因推定食品とした大規模食中毒事例や 2017 年に和歌山

県、東京都等で発生したウイルスに汚染されたきざみのりを原因食品とした大規模食中毒事例が挙げられる [53, 54, 99]。さらに、ノロウイルスによる食中毒の大規模な集団発生は世界中でも多数の事例が報告されている [39, 63, 93, 99]。このように、ノロウイルス感染症は世界全体で多数発生し、1件当たりの患者数も多いことから、ノロウイルスによる急性胃腸炎および食中毒の疾病負荷は、世界全体で1年あたり6億9,900万人、経済損失は約6千万米ドルと推定されている [4]。また、ノロウイルスは、小児から高齢者まで、幅広い年齢層に感染することが示唆されており、小児や高齢者においては他の年齢層に比べ重症化しやすいことが報告されている [17, 89]。

1-2. ノロウイルスの発見・命名ならびに分類の経緯

ノロウイルスは、1968年アメリカ合衆国オハイオ州ノーウォークの小学校で発生した集団胃腸炎由来の検体から、免疫電子顕微鏡法により、Kapikian 博士らによって発見された [44]。その後、1977年には Hawaii virus、1982年には Snow Mountain virus といった類似のウイルスが集団胃腸炎から発見された [27, 111]。これらのウイルスは、発見時から、ノーウォーク様ウイルス (Norwalk-like virus) あるいは電子顕微鏡下で見られる形態

学的特徴から、小型球形ウイルス（Small Round Structured Virus ; SRSV）といわれてきた。その後、ウイルスの形態やゲノム構造に関する知見が集積し、2002年の国際ウイルス命名委員会（International Committee on Taxonomy of Viruses ; ICTV）により、最初に発見された場所（Norwalk）にちなんでノーウォークウイルス（*Norovirus* 属 *Norwalk virus* 種）と命名された。現在、*Norovirus* 属には種として、*Norwalk virus* のみが分類されているため、「ノロウイルス」と「ノーウォークウイルス」は同義として、一般に「ノロウイルス（*Norovirus*、以下：NoV）」といわれ、これは *Norwalk of virus* に由来している。なお、カリシウイルス科には、ヒトに胃腸炎を引き起こす他のウイルスとして、サポウイルス属（*Sapovirus*）がある。命名は発見された札幌（Sapporo）に由来する [85]。

1-3. 臨床症状

NoV 感染症の潜伏期間は 24～48 時間（中央値、約 24 時間）で、主要な臨床症状は、吐き気、嘔吐、下痢ならびに腹痛である [35]。また、発熱、倦怠感や頭痛などの症状も胃腸炎症状とは別に出現することもある [35]。多くの NoV 感染症例において、これらの症状は、一過性ではあるが、24～48 時間続く症例が多い [120]。NoV の感染経路は、NoV で汚染された食品

(二枚貝等) の喫食や水などの摂取による経口感染だけでなく、糞便や嘔吐物から人の手を介した接触感染あるいはこれらの感染源が乾燥、塵埃化し、吸入することによりおこる塵埃感染も感染経路として重要である [49, 95, 121]。

1-4. NoV のゲノム構造

NoV ゲノムの長さは、約 7.3 から 8.5 キロベースで、N 末端に Viral Protein genome-linked (VPg) が共有結合したプラスセンス、一本鎖リボ核酸 (ribonucleic acid ; RNA) の構造を示す [110]。NoV ゲノムには、アミノ酸翻訳領域である 3 つのオープンリーディングフレーム (Open reading frame ; ORF) が内包されており、ORF1 には 6 つの非構造タンパク質 (N-terminal protein、NTPase、p22、VPg、protease (Pro) および RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RNA dependent RNA polymerase、以下 : RdRp) がコードされている [110]。ORF2 には主要抗原である VP1 (viral protein 1) がコードされ、ORF3 には 12-29kDa の VP2 (viral protein 2) がコードされている [110] (図 1)。なお、VP2 は、VP1 の裏打ちタンパク質として、カプシド構造の安定化への関与が示唆されているが、いまだに不明な点が多い [35]。

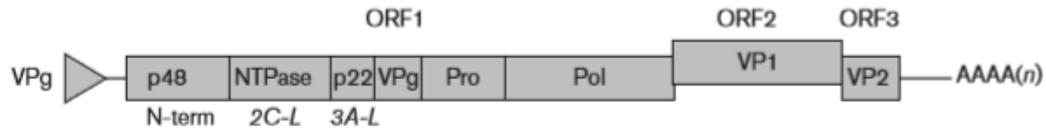


図 1. ヒトノロウイルスゲノムの構成
(Thorne and Goodfellow. 2014. Figure 1 (A) より抜粋)

1-5. NoV の遺伝学的多様性

NoV ゲノムの塩基配列は多様性に富み、塩基配列の相同性に基づき、現在、10 遺伝子群 (Genogroup) GI-GX に分類されている [21]。このうち、ヒトに感染可能な遺伝子群は GI、GII、GIV、GVIII および GIX であることが示唆されている [21]。この中で、胃腸炎患者から、最も多く検出されるのは GI と GII である。さらに、VP1 遺伝子の塩基配列に基づく、遺伝学的距離により、GI および GII はそれぞれ 9 種類 (GI.1-GI.9) と 27 種類 (GII.1-GII.27) の遺伝子型に分類されている [21] (図 2)。

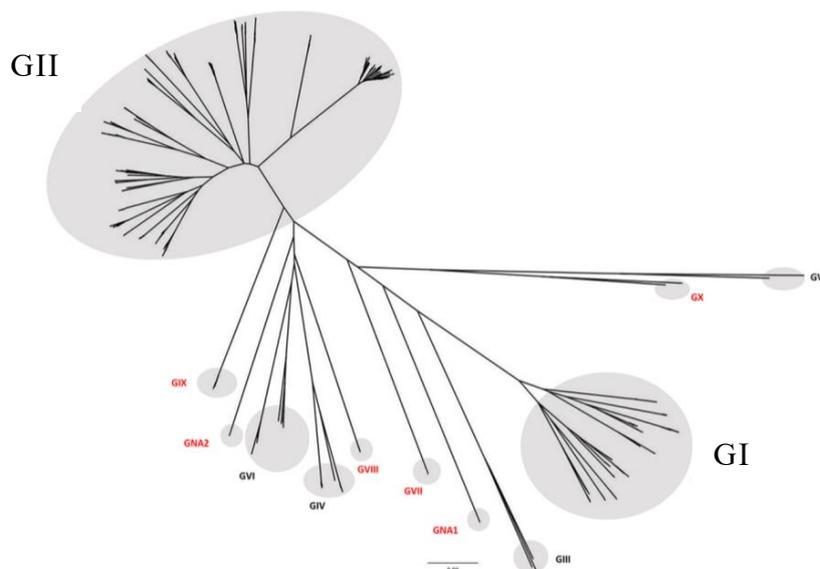


図 2. VP1 タンパク質のアミノ酸配列に基づくノロウイルスの分子系統樹
(Chhabra 2019. Figure 2 a より抜粋)

これらの遺伝子型の NoV は、系統学的に独立したクラスターを形成するだけでなく、遺伝学的に極めて多様であることが示唆されている [21, 35, 95]。また、異なる NoV の遺伝子型が共感染することによって、NoV ゲノムは ORF1 と ORF2 の結合部位（ORF ジャンクション）において、組換えが引き起こされ、新たなキメラウイルスが出現することも示唆されている [14, 15, 119]。よって、現在ヒトノロウイルス（HuNoV）の遺伝子型表記は、*RdRp* 遺伝子と *VPI* 遺伝子の両方の系統学的解析結果に基づき行われるようになっている（例. GII.P17-GII.17） [55, 58]。

1-6. NoV の主な非構造タンパク質

1-6-1. RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ

NoV の増殖サイクルにおいて、ウイルスゲノムの複製や種々のウイルスタンパク質の翻訳は重要なプロセスであると考えられる [25, 35]。NoV の増殖において、ゲノム複製の中心となるタンパク質は、*RdRp* であると考えられている [35]。*RdRp* は、他のタンパク質と 3'末端プラスセンス RNA ゲノムとの間に複製酵素複合体を形成し、マイナスセンスの相補的 RNA ゲノムを生成する。さらに、そのマイナスセンス RNA を鋳型として、NoV の全長プラスセンス RNA が複製され、非構造タンパク質の翻訳や子孫ウイルス

のゲノムとして利用されると考えられている [35]。最近の知見より、RdRp の構造はカップ状で、ヒトの右手とよく似た構造をしており、3つのサブドメインからなり、その名称も **Fingers**、**Palm** ならびに **Thumb** と命名されている [64]。同タンパク質のアミノ酸一次構造解析により、その活性中心はアルギニン (182Arg)、アスパラギン酸 (242Asp、343Asp および 344Asp)、チロシン (243Tyr)、セリン (300Ser)、アスパラギン (309Asn) の7つのアミノ酸で、特にアスパラギン酸 (242Asp、343Asp および 344Asp) は2つの金属イオン (Mn^{2+}) を配位結合し、これら金属イオンはプライマーRNAのリボース3'酸素原子とも配位結合し、リボヌクレオチド間のリン酸ジエステル結合を触媒することが推定されている [101, 123] (図3)。

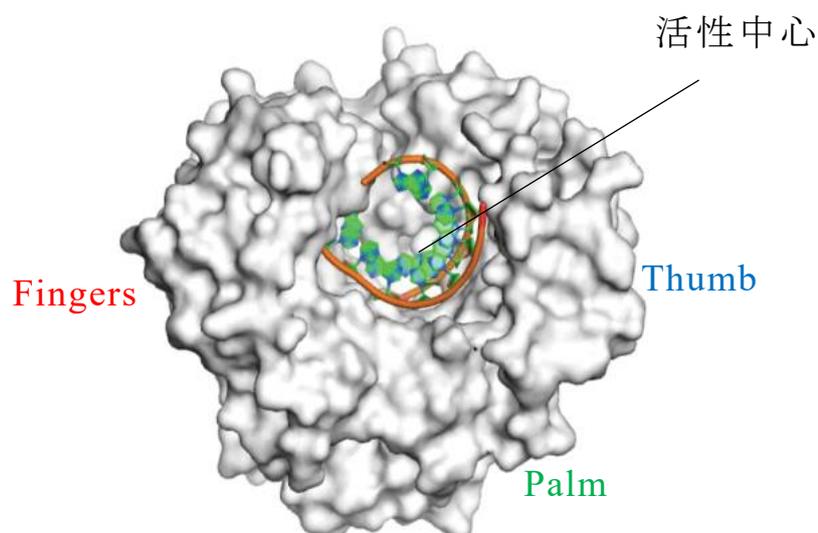


図3 RdRp の全体構造 プライマー鋳型 RNA と二本鎖を形成 (Zamyatkin et al. 2014. Figure 3 (a)より抜粋)

RdRp は RNA 複製に必要不可欠な酵素であり、その機能を制御することはウイルス複製を制御することにつながるため、RdRp を標的とした抗ウイルス薬の開発に関して、いくつかの研究が報告されている [22, 96, 97]。そのため、*RdRp* 遺伝子の分子進化を解明することは極めて大きな意義があると思われる。さらに、NoV ゲノムの組換えは、NoV の進化に大きな影響を与える可能性が示唆されている [76]。例えば、GII.2 ウイルスの ORF1 は GII.P2 や GII.P16 といった二つの異なる遺伝子型の RdRp タンパク質をコードしている [5, 67, 76, 82, 83, 84]。興味深いことに、組換えが起こっていない GII.P2-GII.2 と組換えが起こった GII.P16-GII.2 の *VP1* 遺伝子の分子進化速度を解析したところ、有意に異なることが報告された [76]。つまり、RdRp が *VP1* 遺伝子の進化を変化させている可能性が示唆され、NoV の進化において、RdRp の遺伝子型は極めて重要な役割を果たしていると考えられている [18]。

1-6-2. NoV プロテアーゼ

NoV のプロテアーゼ (protease) は、翻訳された非構造タンパク質であるポリプロテイン (複数の機能を有するタンパク質の集合体) を開裂するタンパク質分解酵素であり、各々の機能を有する非構造タンパク質を切り出

す重要な作用を有する。[65, 106, 124]。NoV のプロテアーゼの活性中心は 1 次構造上、ヒスチジン (His30)、グルタミン酸 (Glu54) ならびにシステイン (Cys139) であることが推定され、活性中心にシステイン残基を有することからシステインプロテアーゼに分類される [105]。また、タンパク質の翻訳開始に重要な役割を果たすポリ A 結合タンパク質を分解し、細胞タンパク質の翻訳を阻害する作用を示すことも示唆されている [62]。このように、プロテアーゼは NoV 増殖に必須の酵素の一つであるとともに、RdRp と同様、本ウイルスのプロテアーゼも他のウイルス (ヒト免疫不全ウイルスや C 型肝炎ウイルス) と同様に、抗ウイルス薬開発の標的となる [41, 80, 81, 114]。しかし、我々が知る限りにおいて、NoV のプロテアーゼ (*Pro*) 遺伝子の包括的な分子進化に関する研究はないと思われる [23]。

1-7. NoV 感染症の分子疫学

分子疫学 (molecular epidemiology) は、分子生物学的手法を用いたある集団における疾病や傷害の分布、要因の特定や予防との関係を研究する学問と考えられている [94]。一般に、感染症における病原体側に着目した分子疫学解析には、病原体の遺伝学的情報 (特に塩基配列) や翻訳されたタ

ンパク質のアミノ酸配列などが用いられている [32, 79]。これらの分子レベルでの情報に後述するバイオインフォマティクス技術による解析を加えることで、病原体の感染源や感染経路の推定などが可能となる [2, 72]。これらのことから、ウイルス性胃腸炎の原因である NoV においても分子疫学研究が盛んに行われている。

今まで、世界各国の NoV 感染症の患者から検出された *RdRp* 遺伝子ならびに *VP1* 遺伝子の塩基配列に基づき、GII.2、GII.3、GII.4、GII.6 および GII.17 を含む NoV GIIs が様々な国で流行していたことが分子疫学的手法により示唆された [11, 12, 18, 73, 116]。特に、Cannon らは特定のポリメラーゼ遺伝子型 (GII.P16) が GII.2、GII.3、GII.4 および GII.13 と複数の VP1 遺伝子型と関連して検出され、ウイルスゲノムの組換えがウイルスの進化に重要な影響を及ぼすことを示唆している [18]。また、Matsushima らにより、GII.P17-GII.17 は 2014/15 シーズンの急性胃腸炎患者から新型ウイルスとして検出され、この遺伝子型はこのシーズン以降、世界各地で検出されるようになった [73, 99]。このような分子疫学研究は、過去の NoV 流行を明らかにするだけでなく、今後の NoV 流行予測の基盤となり、今後ますますその重要性が高まると考えられる。

2. 分子進化学

2-1. 正の選択圧と負の選択圧と中立突然変異

生物における分子進化の基本は、遺伝子の物質的本体であるデオキシリボ核酸（deoxyribonucleic acid ; DNA）が自己複製をして子孫に受け継がれながら、塩基配列の突然変異による形質変化にある [98]。そもそも突然変異は DNA 分子上の塩基配列の変化を指し、アミノ酸配列が変化する場合もある [98]。しかし、タンパク質をコードする領域の全ての突然変異がアミノ酸配列の変化に直結するわけではない。例えば、コドンの第 1 位置や第 2 位置の塩基置換は多くの場合、アミノ酸の変化を認めるが、第 3 位置の塩基置換ではアミノ酸は変化しないことが多い [98]。このように、塩基の突然変異は、アミノ酸を変化させない同義置換（synonymous substitution）とアミノ酸を変化させる非同義置換（nonsynonymous substitution）に分けることができる [98]。そして、自然選択の役割を理解する上で、非同義置換率（dN）および同義置換率（dS）の速度比（dN/dS）を基準として用いることで、非同義突然変異の固定が自然選択によって促進されているか、もしくは妨げられているかを推測できる [98, 125]。ウイルスタンパク質の機能や構造に重要な座位で非同義置換が起こった場合、その機能や構造は劣化

する変化が大半を占めるため、アミノ酸配列を変化させないよう負の選択圧（**negative selection**）が働き、非同義突然変異の固定速度を減少させる（ $dN/dS < 1$ ） [28, 98, 125]。一方、外部の環境要因の変化などによりウイルスが環境への適応を必要とする場合、ウイルスゲノムにおいて同義置換よりも非同義置換が多く発生するため、非同義突然変異が固定されやすく（ $dN/dS > 1$ ）、正の選択圧（**positive selection**）が働く [28, 98, 125]。例えば、季節性インフルエンザウイルスは宿主の免疫反応から逃避するために、正の選択圧が働き、抗原領域にアミノ酸置換が頻繁に発生し、ウイルスの抗原性を変化させると報告されている [16]。

一方、1960年代以降、分子生物学が進歩するにつれて、遺伝子レベルでの進化である分子進化（**molecular evolution**）の研究が行われ、1968年に数学的理論を用いた分子進化中立説が提唱された [50, 98]。分子進化中立説では、分子レベルで検出されるアミノ酸やDNAの置換の大部分は自然淘汰に影響しない突然変異遺伝子の遺伝的浮動による偶然的固定の結果であると主張されている [50]。そして、多くの生物の進化は分子進化中立説で説明が可能で、ウイルスもその例外ではない。インフルエンザウイルスやレトロウイルスといったRNAウイルスの置換速度は、非同義置換速度よりも

同義置換速度の方が高く、そのほとんどがアミノ酸の変化をともなわない突然変異で、かつ、自然淘汰に影響しないことから、ウイルスのタンパク質全体としては中立進化していることが示唆された [50, 98]。

3. バイオインフォマティクス技術と分子進化学

3-1. 分子系統解析

分子進化の研究が 1960 年代に勃興すると、系統解析の様々な方法が開発されていった。例えば、Walter M. Fitch らは最小偏差法を、Joseph Felsenstein は最尤法 (Maximum likelihood ; ML) を開発した [98]。また、斉藤と根井によって、近隣結合法が開発され、現在でも代表的な距離行列法として利用されている [98]。これらの手法の中で、特に Drummond らによって開発された Bayesian Markov chain Monte Carlo (MCMC) 法を用いた解析技術とそのプログラムは、ウイルスゲノムの時系列の進化学的解析に有用と思われる [9, 29, 30]。Bayesian MCMC 法は系統樹再構築の手法として取り入れられてきた。その理由の一つとして、Bayesian MCMC 法が極端に複雑な進化モデルの解析をわかりやすく遂行できることにあった。さらに、系統推定に加えて、多くの研究者は遺伝学データから得られる人口統計パラメータの推定 (系統解析のように基礎となるモデルに遺伝子系統樹

を必要とする) について、Bayesian MCMC 法に基づくソフトウェアを開発し、活用してきた。そして、系統学と集団遺伝学の進展とともに、Bayesian MCMC 法を系統学と配列整列の推定といったバイオインフォマティクスの中心的な課題に適用してきた [30]。以上から、Bayesian MCMC 法は、進化速度の速い RNA ウイルスの分子進化学的解析にも応用されており、NoV ゲノムに関する解析についても多く報告されている [51, 52, 73, 79, 83]。

なお、Bayesian MCMC 法は疑似乱数を発生させ、パラメータ推定を行うが、その疑似乱数発生アルゴリズムはギブスサンプラー、メトロポリス法、メトロポリス・ヘイスティング法が知られている。その中で、メトロポリス・ヘイスティング法がより一般的な方法で、本解析に用いた系統解析ソフトウェアの BEAST にも、同法が実装されている [30]。その理由として、同法は提案比や Hasting 比を用いることで提案に偏りがあつたとしても、正確な目標密度関数を回復できる修正機能が備わったアルゴリズムであることが挙げられ [125]、MrBayes や Batwing といった Bayesian MCMC 法を用いた他の系統解析ソフトウェアにおいても実装されている [30]。

分子進化学的研究の基盤として、分子系統樹解析が挙げられる [9, 30]。分子系統樹とは生物間の遺伝子の系統的な関係を表現したもので、進化の

過程で生じた突然変異は、現在生きている生物の核酸の中に蓄積しているため、現生生物間の遺伝子を比較することによって、進化の道筋を復元することができる [98, 125]。これら遺伝子情報に基づいた系統解析によって、ウイルスの伝播経路の解明、宿主に特異的な遺伝子系統の同定、進化の特徴付けなどが可能となる [42, 102]。

3-2. バイオインフォマティクス技術によるタンパク質の立体構造解析

ウイルスの抗原性の変化は、中和抗体の標的となるウイルスの構造タンパク質やウイルス表面タンパク質におけるアミノ酸置換の蓄積が主な原因となると考えられている [42, 79]。こうした抗原性の変化はワクチンや治療薬の効果や開発に影響すると考えられ、分子進化の過程で抗原性が変化しやすい部位、あるいは変化しにくい部位を、抗原タンパク質の構造とともに解析することは極めて重要である。そのため、ウイルス抗原タンパク質について *in silico* の立体配座エピトープ解析と、立体構造モデルへのマッピングが行われ、抗原タンパク質に対する宿主抗体の結合部位の推定などに関する研究が多く行われてきた [51, 52, 79, 82]。例として、非常に伝染性の高い疾患である麻疹を引き起こす Measles morbillivirus（麻疹ウイルス; MeV）のヘマグルチニン（hemagglutinin）遺伝子およびヘマグルチニン

タンパク質の解析により、ヘマグルチニンタンパク質の抗原性がほとんど変化していないことが明らかになった。1960–70年代に開発されたワクチンが、現在の流行株に対しても有効な中和抗体を誘導できる要因の一つと考えられている [48]。このように、バイオインフォマティクス

(bioinformatics) 技術を用いた分子進化学的解析によるウイルスタンパク質の構造解析と抗原性の変遷の推定が種々の抗ウイルス薬の開発やワクチンの有効性評価に有益な情報を提供している [47, 48, 51, 52, 79]。本研究においても解析対象のタンパク質の結晶構造とアミノ酸配列情報を基に、*in silico* において標的タンパク質を再現した三次元構造上に変異箇所や選択圧部位をマッピングすることで、立体構造に基づく分子進化学的解析を行った。

3-3. ウイルスゲノムの集団遺伝学的解析

集団遺伝学とは、進化の中心である遺伝子の生物集団内での構成・頻度の時間変化に関する遺伝学の一分野で、その研究はメンデル遺伝法則の受け入れられた 20 世紀に始まった [98]。最初、集団遺伝学は対立遺伝子頻度の時間変化を扱っていたが、これは短期間の進化しか取り扱うことができなかった。そこで、長期間にわたる進化を取り扱う場合は、塩基やアミ

ノ酸の置換を考える必要があったため [98]、DNA 配列データの増加に伴って、種間進化をアミノ酸配列や塩基配列のデータから類推してきた分子進化学と、主に種内進化を対立遺伝子頻度データから類推してきた集団遺伝学が、1970 年代以降に徐々に融合されていった [98]。その過程で、塩基配列データのサンプルから過去の集団サイズ (population size) の推移を推定する新たな方法、Bayesian skyline plot 法が Drummond らによって提案された [29]。同法は、MCMC 法を用い、塩基配列サンプルから直接、有効個体数 (Effective sample size) の事後分布を経時的に推定する手法である [29]。そして、同法を用いたこの解析方法は、時系列的なウイルスゲノムのポピュレーションサイズの推移の推定にも利用されている [29, 38]。本研究では NoV の過去の流行を推定するために、同法を用いて解析を行った。

4. 本研究の目的

分子進化学研究の目的は、種間の進化的な関係の再構築と進化過程の解明にあると言われている [125]。この目的を達成するため、塩基配列やアミノ酸配列などの生命情報を数理統計学的手法論によって解析する、生命科学と情報科学を融合したバイオインフォマティクスという学問に派生す

る種々の技術を用い、ウイルス学においても包括的なウイルスゲノムの分子進化的解析が可能になりつつある [9, 29, 30]。NoV においても、様々なバイオインフォマティクス技術により、これまでにカプシド構造の主要タンパク質をコードする *VPI* 遺伝子の分子進化に焦点を当てた研究が数多く行われ、NoV の進化過程や機構を解明し、ワクチン開発ならびに抗ウイルス薬開発における重要な知見が得られてきた [51, 52, 72, 79]。上述した通り、RdRp が *VPI* 遺伝子の進化に大きく関わり示唆され、また、RdRp およびプロテアーゼは抗ウイルス薬の標的となり得ると示唆されることから、NoV の *RdRp* 遺伝子および *Pro* 遺伝子の分子進化に関する研究は、流行予測および抗ウイルス薬開発に有用な知見の獲得に役立ち、非常に意義があると考えられる。よって、これら最先端のバイオインフォマティクス技術を駆使し、NoV の *RdRp* 遺伝子および *Pro* 遺伝子の包括的な分子進化的研究を行うことは、当該ウイルスの基盤研究に大きく寄与するものと思われる [51, 52]。

このような背景から、本研究においては、種々のバイオインフォマティクス技術を駆使し、NoV のゲノム複製の鍵となる RdRp をコードする遺伝子 (*RdRp*) および NoV ポリプロテインの開裂に重要な役割を果たすプロテ

アーゼをコードする遺伝子 (*Pro*) に焦点を当て、これら遺伝子の分子進化に関する研究を行った。

II. 第一章

ノロウイルス遺伝子群 II の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子の分子進化に関する研究

1. 緒言

ノロウイルス（以下：NoV）の増殖サイクルにおいて中心となる RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ（RNA dependent RNA polymerase, 以下：RdRp）は、ORF1 末端にコードされた非構造タンパク質の一種であり、ウイルス RNA を鋳型として新たな RNA を複製するウイルス増殖における必須の酵素である [35]。そのため、NoV の RdRp を抗ウイルス薬の標的として、そのタンパク質の働きを阻害する化合物に関する研究が多く行われてきたが、現在まで NoV に対する決め手となる治療薬の実用化には至っていない [22, 31, 71]。一方で、インフルエンザウイルスに対するファビピラビル（Favipiravir）や C 型肝炎ウイルスのソホスブビル（Sofosbuvir）のような RNA ポリメラーゼ阻害薬は、既に実用化されている [34, 108]。よって、今後、NoV においても、さらなる RdRp に関する研究の発展にとともに、新たな RdRp 阻害薬の開発が推進・実用化される可能性がある。したがって、上述したように、NoV の *RdRp* 遺伝子と RdRp タンパク質の包括的な遺伝学的解析は、このウイルスの非構造タンパク質の分子進化をあきらかにするだけでなく、NoV に対する抗ウイルス薬の開発にも資する可能性がある [88]。

また、NoV ゲノムは、ORF1 と ORF2 の結合部位（ORF ジャンクショ
ン）で頻繁に組換え（recombination）が起こり、新たなキメラウイルスの
出現が示唆されているが、この事象のウイルス学的な意味については不明
な点が多い [14, 15]。興味ある知見として、Mizukoshi らは、組換えが起こ
っていない GII.P2-GII.2 と組換えが起こった GII.P16-GII.2 の *VPI* 遺伝子の
分子進化速度を解析したところ、その値が有意に異なることを報告した
[76]。このことは、RdRp は、NoV の増殖においてウイルスゲノム複製に
おいて重要な役割を担うだけでなく、当該ウイルスの主要抗原をコードし
ている *VPI* 遺伝子の進化にも重要な役割を果たしていることを示している
[76]。よって、主要流行型である NoV GII の *RdRp* 遺伝子を網羅的に解析
することは、このウイルスの分子進化学的理解を深めるために重要と考え
られる。

このような背景から、本研究において、種々の先駆的バイオインフォマ
ティクス技術を応用し、NoV GII の *RdRp* 遺伝子および RdRp タンパク質に
ついて包括的な分子進化学的解析を行った。

2. 材料と方法

2-1. NoV の塩基配列データセットの作成

アメリカ国立衛生研究所・アメリカ国際医学図書館に併設されている National Center for Biotechnology Information (NCBI) の遺伝子塩基配列データベース (GenBank) から、2018 年 5 月 10 日までに登録されていた NoV の *RdRp* 遺伝子の全長配列 (1530 塩基) を含む株を網羅的に収集した [75]。次に、Norovirus Genotyping Tool を用いて収集した株の遺伝子型を分類し、Genogroup II (遺伝子群 II, GII) の配列を選択した [59]。なお、本研究の遺伝子型の分類は、2013 年に Kroneman らによって提唱された基準および分類に基づき行った [58]。選定した株の中で、回収年が不明かつ、塩基配列が特定できない混合塩基 (N、Y あるいは V など) をもつ配列をデータセットから排除した。この時点で、データセットはおよそ 1,500 株で構成されていた。しかし、同データセットにおいて、選択圧解析を行ったところ、ソフトウェアの限界値を上回ったため、解析できなかった。そこで、各株の塩基配列の一致率に基づき、データセットの株数を減らした。*RdRp* 遺伝子のヌクレオチドの一致率は Clustal Omega を用いて算出した [104]、99.4%以上の一致率を示した配列グループからランダムに 1 つの配列を選択し、残りの配列はデータセットから除外した。さらに、RDP4.95 ソフトウェアの 7 つの主要な探索的組換えシグナル検出法 (RDP、

GENECONV、BOOTSCAN/RESCAN、MAXCHI、CHIMAERA、SISCAN ならびに 3ESQ) に従いデータセット内の組換え株の有無を判定した [70]。なお、既報に従い、組換え解析の有意水準は、 $p=0.001$ に設定し、これに該当した株は「組換えが起こった株」と判定した。上記のシグナル検出法のうち 4 種類以上で組換えが検出された場合に、その株が組換え株に該当するという判定基準を設け、解析した [79]。その結果、本データセットに組換え配列株は含まれていなかった。この過程を経て、484 株が最終的に本研究のデータセットを構成した (補足表 S1)。データセットの配列は MAFFT version 7 により多数配列のアライメントを行い、各解析に用いた [45]。

2-2. Bayesian Markov chain Monte Carlo 法を用いた時系列系統解析による

NoV GII の *RdRp* 遺伝子の進化系統樹の作成および進化速度の推定

時系列系統解析は、BEAST version 2.4.8 ソフトウェアを用いて Bayesian MCMC 法に従い行った [9, 30]。GI、GII、GIII および GIV といった異なる NoV 遺伝子群間の *RdRp* 遺伝子の系統関係を推定するために、上記 2.1 に示すデータセットにヒト由来の NoV GI.P1、ブタ由来の NoV GII (GII.P11 および GII.P18)、ウシ由来の NoV GIII およびヒト由来の NoV GIV を加えた結果、データセットの株数は合計 489 株となった (補足表 S1)。最初に、

jModelTest 2.1.10 ソフトウェアを用いて最適置換モデルを決定した結果、最適置換モデルは GTR-I-G (Model: General time-reversible model, Rates among sites: Gamma distributed with invariant sites) となった [24, 37]。次に、4 種類の clock モデル (strict clock、exponential relaxed clock、relaxed clock log normal、random local clock) と 2 種類の tree prior モデル (coalescent constant population、coalescent exponential population) からそれぞれ最適なモデルを path sampling/stepping stone-sampling marginal-likelihood 法に従って選定した [1]。その結果、最適モデルは clock モデルについては strict clock が、tree prior モデルについては coalescent constant population が選択された。このモデルの組み合わせで、かつ、MCMC による解析の条件は 100,000,000 回の計算のうち 2,000 回ごとに 1 回の頻度で系統樹解析を行った。また、既報に従って、TreeAnnotator version 2.4.8 ソフトウェアを用いて最初の 10%の系統樹を削除後、最適な系統樹を作成した [72, 82] (図 4)。なお、最初の 10%の系統樹を削除後の解析データは Tracer version 1.6 ソフトウェアを用いて Effective sample size (ESS) によって評価され、全ての項目で 200 以上の ESS を満たすことを基準とした。系統樹の図示および編集は Fig Tree version 1.4.0 ソフトウェアを用いて行った。推定分岐年代の

信頼区間は、95% Highest posterior densities (HPDs) により示した。さらに、NoV GII 全体および 10 株以上を含む NoV GII の各遺伝子型 (GII.P4、GII.P7、GII.P12、GII.P16、GII.P21 および GII.Pe) の進化速度を上記と同様の手順で最適な置換モデル、clock モデルおよび tree prior モデルを選択し、算出した (図 5 と補足表 S5)。

2-3. NoV GII の *RdRp* 遺伝子の系統間距離の解析

系統樹は MEGA7 ソフトウェア内の最尤法 (Maximum Likelihood method ; ML) に基づいて、NoV GII 全体と各 ORF1 遺伝子型 (10 株以上を含む) のデータセットを用いて作成され、枝の信頼性はブートストラップによる復元抽出を 1,000 回行うことで確認した [60]。最適な置換モデルは jModelTest2.1.10 ソフトウェアを用いて決定された。NoV GII 株間の系統間距離 (各株間の一塩基部位 (site) 当たりの塩基置換数 (substitutions)) は Patristic ソフトウェアを用いて [33]、最尤系統樹の各株間の patristic distance から算出された (図 6 と図 7)。patristic distance とは系統樹内の 2 つの節 (これらの節は末端節で、現存の遺伝子配列を表す) に関連する枝の長さの総和を示し、この距離は遺伝的な違いの比較や解析のために利用される [33]。なお、Patristic ソフトウェアによる patristic distance の計算に

は、様々な系統樹の原文表現（例えば、Newick 形式）をスキャンするアルゴリズムが使用される [33]。

2-4. 選択圧解析

NoV GII 全体と 3 株以上を含む各遺伝子型において、Datamonkey サーバーによって各コドンの選択圧を解析した [26, 91]。選択圧は、非同義置換と同義置換の比率で推定され、その手法は計測法、ランダム効果法および固定化効果法の 3 つに分けられる。そのうち Single-Likelihood Ancestor Counting (SLAC) は計測法 (counting methods) に分類され、両側拡張二項分布を用いて p 値の有意性を評価した。一方、Fixed Effects Likelihood (FEL) および Internal Fixed Effects Likelihood (IFEL) は固定化効果法 (fixed effects models) に分類され、単一自由度尤度比検定 (カイ二乗漸近分布が用いられた) に基づき選択圧を推定した [56]。このように、異なる手法の選択圧解析法を組み合わせることで解析結果の確度を高めた。

そして、有意水準を $p < 0.05$ に設定し、上記の 3 種類の方法 (SLAC、FEL および IFEL) の全てで共通して判定された場合に、その部位を正または負の選択部位と推定した。

2-5. RdRp タンパク質の三次元構造の構築および負の選択圧とアミノ酸置換

部位のマッピング

RdRp タンパク質の構造モデル (GII.P1:U07611、GII.P2:DQ456824、
GII.P3:KJ194500、GII.P4:AB541272、GII.P5:KJ196288、GII.P6:AB039778、
GII.P7:AB039777、GII.P8:AB039780、GII.P12:AB220922、
GII.P15:KU954108、GII.P16:KJ196286、GII.P17:LC037415、
GII.P20:EU424333、GII.P21:AY919139、GII.P22:KJ196277、
GII.P23:MG495080、GII.P24:KY225989、GII.Pc:AY134748、
GII.Pe:JX459907、GII.Pf:MF405169、GII.Pg:GQ845370、GII.Pj:KC576911 お
よび GII.Pm:KJ194507) はホモロジーモデリングソフト MODELLER version
9.20 を用いて構築した [117, 118]。GII.P4 株の RdRp タンパク質の結晶構
造 (PDB ID : 1SH0) をホモロジーモデリングの鋳型として用いた。鋳型と
標的配列のアミノ酸配列は MAFFTash ソフトウェアを用いて整列した [46,
107]。構築した構造は Swiss PDB Viewer version 4.1 ソフトウェア [36] に
実装された GROMOS96 を用いて最小化し [113]、構造の信頼性を
RAMPAGE サーバーの Ramachandran プロットを用いて評価した [66]。

最終的な構造モデルを修正し、UCSF Chimera version 1.13 ソフトウェア

を用いて着色した [90]。RdRp タンパク質におけるプロトタイプ GII.P8 株 (accession no. AB039780) と比較したときのアミノ酸置換部位および負の選択部位を構造上にマッピングした (図 8)。

2-6. Bayesian skyline plot 法による NoV GII の RdRp 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの解析

NoV のゲノムポピュレーションサイズを BEAST version 2.4.8 ソフトウェアの Bayesian skyline plot アルゴリズムを用いて推定した。適切な置換モデルおよび clock モデルを 2.2 に記載の通り選択した。なお、本解析における tree prior モデルは coalescent bayesian skyline を共通して選択した (補足表 S5)。解析プロットは Tracer version 1.6 ソフトウェアを用いて視覚化した (図 9)。

2-7. 統計解析

統計解析は EZR 統計ソフトウェアを用いて、GII 全体、GII.P4、GII.P7、GII.P12、GII.P16 および GII.Pe の進化速度に対して、また、GII.P4、GII.P7、GII.P12、GII.P16 および GII.Pe の系統間距離に対して Kruskal-Wallis 検定を行い、それぞれの遺伝子型間において差があることを確認した。その後、Holm の多重比較検定を行い、各遺伝子型間の進化速度および

系統間距離の有意差検定を行った [43]。詳細な統計解析結果は補足表 S2 および S3 に示した。

3. 結果

3-1. Bayesian MCMC 法を用いて構築された NoV GII の *RdRp* 遺伝子の時

系列系統樹および進化速度の推定

NoV GII の *RdRp* 遺伝子の時系列系統樹は Bayesian MCMC 法を用いて構築された (図 4)。系統間距離は 2-3 に記載の通り株間の最尤距離から算出され、NoV GII 全体の *RdRp* 遺伝子について各株間の系統間距離の分布をヒストグラムで示した (図 6)。NoV GII の *RdRp* 遺伝子の各株間の系統間距離について、閾値を 1.0 substitutions/site に設定することで、NoV GII の 23 の遺伝子型は 3 系統 (lineage) に分類することが可能になった。その結果、lineage1 は GII.P6-P8、GII.P15 および GII.P20 に、lineage2 は GII.P1-GII.P5、GII.P12、GII.P16、GII.P17、GII.P21、GII.Pc、GII.Pe、GII.Pf、GII.Pg、GII.Pj および GII.Pm に、lineage3 は GII.P22、GII.P23 および GII.P24 に分類された。また、注目すべきことに GII.P4 は短期間のうちに分岐し、複数のクラスター (集団) を形成した (図 4)。

GI、GII、GIII および GIV の共通祖先は 867 年 (95%HPD、632-1082 年)

に分岐し、GIIの共通祖先は1443年（95%HPD、1336-1542年）にGIVから分岐した。NoV GIIの共通祖先は1731年（95%HPD、1703-1757年）以降に3種類の系統に分岐した。lineage1は1847年（95%HPD、1828-1866年）に、lineage2は1868年（95%HPD、1855-1880年）に、lineage3は1936年（95%HPD、1926-1946）に分岐した（表1）。GII.P8はNoV GIIの共通祖先から最も早く、1847年（95%HPD、1828-1866年）に分岐したと推定された（補足図S1）。

さらに、NoV GII全体と各ポリメラーゼ遺伝子型の進化速度の解析を行った。NoV GII全体の*RdRp* 遺伝子の進化速度は 2.82×10^{-3} substitutions/site/year（95%HPD、 $2.52-3.12 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year）と推定された（図5）。一方、NoV GIIの各遺伝子型の進化速度は以下の通りであった。GII.P4の進化速度は 3.73×10^{-3} substitutions/site/year（95%HPD、 $3.32-4.16 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year）、GII.P7の進化速度は 3.27×10^{-3} substitutions/site/year（95%HPD、 $2.09-4.38 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year）、GII.P12の進化速度は 4.65×10^{-3} substitutions/site/year（95%HPD、 $2.77-6.58 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year）、GII.P16の進化速度は 4.83×10^{-3} substitutions/site/year（95%HPD、 $3.42-6.19 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year）、

GII.P21 の進化速度は 3.77×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 2.96 - 4.60×10^{-3} substitutions/site/year) ならびに GII.Pe の進化速度は 3.33×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 2.42 - 4.35×10^{-3} substitutions/site/year) と推定された (図 5)。さらに、進化速度は GII 遺伝子型間で有意に異なっていた ($p < 0.001$ 、図 5 と補足表 S2)。興味深いことに、GII.P12 と GII.P16 の進化速度は他の遺伝子型よりも速く、それぞれ 4.65×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 2.77 - 6.58×10^{-3} substitutions/site/year) と 4.83×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 3.42 - 6.19×10^{-3} substitutions/site/year) であった。

3-2. NoV GII の *RdRp* 遺伝子の系統間距離の解析

NoV GII および各遺伝子型の遺伝的な多様性を推定するために系統間距離の分布をヒストグラムで示した (図 6 と図 7)。NoV GII 全体の 484 株について、各配列間の *RdRp* 遺伝子の系統間距離を解析した結果、系統間距離は 0.549 ± 0.486 substitutions/site (平均 ± 標準偏差) であった (図 6)。

GII.P4 の 248 株および GII.P7 の 28 株について、各配列間の系統間距離はそれぞれ 0.084 ± 0.044 substitutions/site、 0.124 ± 0.056 substitutions/site で、これらのヒストグラムは広範囲の距離の分布を示した (図 7A、B)。さらに、

GII.P12 の 20 株について、各配列間の系統間距離は 0.058 ± 0.036

substitutions/site であった (図 7C)。GII.P16 の 71 株について、各配列間の系統間距離は 0.064 ± 0.063 substitutions/site で、ヒストグラムは二峰性であった (図 7D)。さらに、GII.P21 の 14 株について、各配列間の系統間距離は 0.053 ± 0.025 substitutions/site であった (図 7E)。GII.Pe の 38 株について、各配列間の系統間距離は 0.032 ± 0.023 substitutions/site で、ヒストグラムは二峰性であった (図 7F)。各遺伝子型の系統間距離は GII.P12 と GII.P21 の間を除き、各 NoV の GII 遺伝子型間で有意に異なっていた ($p < 0.05$ または $p < 0.001$ 、補足表 S3)。

3-3. NoV GII の RdRp タンパク質構造上のアミノ酸置換部位と負の選択部位のマッピング

NoV GII の *RdRp* 遺伝子の分子進化において、GII 遺伝子型の中で GII.P8 が最初に共通祖先から分岐したため (補足図 S1)、GII.P8 (プロトタイプ、accession no.AB039780) を参照株として、他の RdRp タンパク質の変異箇所を立体構造上にマッピングした。構造の信頼性を RAMPAGE サーバーによる Ramachandran プロットを用いて評価した結果、各構造の全てのアミノ酸残基に対して、favored regions は $97.7\% \pm 0.44\%$ 、allowed regions は $1.9\% \pm$

0.43%、outlier regions は $0.4\% \pm 0.09\%$ （平均±標準偏差）の割合となり、再現した RdRp タンパク質の立体構造は高い信頼性を示した。いくつかのアミノ酸置換は RdRp タンパク質の外側構造上に確認されたが、酵素の活性部位に隣接した部分ではアミノ酸置換は認められなかった（図 8 と補足表 S4）。5 つの共通アミノ酸置換（Met160Val、Ile221Met、Leu227Ile、Leu227Ile、Gln383Glu、Arg408Gln）は RdRp タンパク質のすべての遺伝子型で検出された。NoV GII の RdRp タンパク質構造上の負の選択部位およびアミノ酸置換部位をマッピングした。プロトタイプの GII.P8 と他の株を比較した際、NoV GII 株のアミノ酸残基には単量体当たり 171 の置換部位があり、そのうち 158 箇所は負の選択部位であると推定された（表 2）。さらに、各遺伝子型 GII.P4、GII.P7 および GII.P16 の負の選択部位の数はそれぞれ単量体当たり 49、7 および 12 部位であった（表 2 と補足表 S4）。他の遺伝子型（GII.P1、GII.P12、GII.P21、GII.P22 および GII.Pe）において負の選択部位の数は単量体当たり 5 部位以下であった。一方で、負の選択部位は GII.P2、GII.P3、GII.P6、GII.P17、GII.P23、GII.Pc および GII.Pg では検出されなかった（表 2 と補足表 S4）。なお、正の選択と推定された部位は NoV GII 全体と各遺伝子型において全く検出されなかった（データ示さ

ず)。

3-4. Bayesian skyline plot 法による NoV GII の *RdRp* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの解析

Bayesian skyline plot (BSP) 法は、過去に起こったゲノムポピュレーションサイズの推移を遺伝子配列の変化から時系列で明らかにする手法論である。本法により、疫学調査等で明らかにできない NoV の各遺伝子型の流行がゲノムポピュレーションサイズの時系列的な推移を解析することで推定可能となる。詳細なパラメータについては補足表 S5 に示した。NoV GII 全体のゲノムポピュレーションサイズはおよそ 1990 年まで一定で、その後、その数値は変動した (図 9A)。また、NoV GII のゲノムポピュレーションサイズは、およそ 250 年間一定の数値 (10^2 以上) を維持したことが推定された (図 9A)。さらに、GII.P4 のゲノムポピュレーションサイズは 2004 年から 2008 年に上昇し、2011 年ころに減少した (図 9B)。くわえて、GII.P12 は 2003 年から 2004 年に、GII.P16 は 2014 年から 2015 年に、さらに、GII.Pe は 2009 年から 2011 年にゲノムポピュレーションサイズが上昇した (図 9D、E、G)。その一方、他の遺伝子型においては、ゲノムポピュレーションサイズの変化は認められなかった (図 9C、F)。

4. 考察

NoV の *RdRp* 遺伝子の分子進化的解析は、過去にいくつか報告されている [73, 76, 103]。例えば、Siebenga らは主に GII.P4 の *RdRp* 遺伝子について研究を行った [103]。また、Matsushima らは GII.P17-GII.17 の *RdRp* 遺伝子と *VPI* 遺伝子について研究を行った [73]。さらに、Mizukoshi らは GII.P2-GII.2 と GII.P16-GII.2 の *RdRp* 遺伝子と *VPI* 遺伝子について解析を行った [76]。しかし、これら *RdRp* 遺伝子の分子進化に関する研究報告では、対象となった遺伝子型は限られていた。したがって、私たちの知る限り、本研究は NoV GII の遺伝子型（23 種類）を網羅的に収集し行われた *RdRp* 遺伝子の分子進化に関する最初の研究と思われる [88]。

まず、本研究で得られた主な知見は以下のとおりである。1) *RdRp* 遺伝子の GI、GII、GIII および GIV の共通祖先は約 1150 年前（867 年）に分岐した。さらに、GII の *RdRp* 遺伝子は GIV から約 570 年前（1443 年）に分岐し、NoV GII 株は 3 つの系統を形成した（図 4）。2) *RdRp* 遺伝子は急速に進化し ($> 10^{-3}$ substitutions/site/year)、進化速度は遺伝子型ごとに有意に異なっていた（図 5）。3) *RdRp* タンパク質のいくつかのアミノ酸置換（39-107 部位）は様々な遺伝子型で検出された。一方で、負の選択部位の場所や

数は遺伝子型ごとで異なっていた（図 8 と表 2）。4) NoV GII の *RdRp* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの推移は遺伝子型ごとで異なっていた（図 9）。これらの結果によって、NoV GII の *RdRp* 遺伝子がいくつかのアミノ酸置換を伴って急速に進化したことが示唆された。また、NoV の *RdRp* 遺伝子の進化メカニズムは遺伝子型ごとで異なっている可能性が示唆された。

次に、Bayesian MCMC 法を用いて推定された NoV GII の *RdRp* 遺伝子の進化系統樹は、NoV GII の *VPI* 遺伝子を基に推定された時系列系統解析の結果と類似していた [51]。特に、Kobayashi らは *VPI* 遺伝子の GI、GII、GIII および GIV の共通祖先は約 1160 年前（854 年）に、GII と GIV の共通祖先は約 570 年前（1445 年）に分岐し、NoV GII の *VPI* 遺伝子が 3 つの異なる系統（lineage）を形成したことを報告している [51]。一方、本研究において、*RdRp* 遺伝子の GI、GII、GIII および GIV の共通祖先は約 1150 年前（867 年）に、GII と GIV の共通祖先は約 570 年前（1443 年）に分岐し、さらに、NoV GII 株は 3 つの系統を形成した [88]。このように、NoV GII の *VPI* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子の分子進化には時系列的な類似点が認められた [51, 88]。一方で、NoV GII が各遺伝子型へ分岐を開始した年代は

RdRp 遺伝子と *VPI* 遺伝子で異なっていた (290 年前対 380 年前)。以前の
研究と本研究で解析に用いたデータセットは異なっているが、類似した進
化の特徴を示したことから、*VPI* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子はある一定の時期ま
で足並みを揃えて進化してきた可能性が示唆された [88]。

今まで、NoV の遺伝子に関する複数の分子進化の研究が報告されてきた
が、これらは主に *VPI* 遺伝子の分子進化に関する報告であった [7, 8, 40,
52, 79, 92, 100]。しかし、いくつかの研究において、NoV の *RdRp* 遺伝子に
関する分子進化に焦点が当てられている [68, 82, 103]。例えば、Siebenga
らは、部分配列 (247 塩基) に基づき、GII.4 の *RdRp* 遺伝子の進化速度を
 8.98×10^{-3} substitutions/site/year と推定した [103]。別の報告では、GII.3 の
RdRp 遺伝子 (274 塩基) の進化速度は 2.79×10^{-3} substitutions/site/year と示
された [68]。さらに、Nagasawa らは GII.P16 の全長配列の進化速度が 2.03
 $\times 10^{-3}$ substitutions/site/year であると推定した [82]。しかし、*RdRp* 遺伝子
の分子進化に関する研究において、NoV GII の様々な遺伝子型に関する報
告はこれまでになかったと思われる [88]。そのため、世界中から NoV 株
を網羅的に集め、NoV GII の *RdRp* 遺伝子の分子進化に関する研究を包括的
に行うことは意義がある。本研究において、NoV GII の *RdRp* 遺伝子は急速

に進化し ($> 10^{-3}$ substitutions/site/year)、各遺伝子型において異なる進化速度を示すことが示唆された (図 5)。これらの新たな発見は NoV GII の *RdRp* 遺伝子の分子進化的特徴を理解するうえで役立つと考えられる [88]。

さらに、本研究において、NoV GII の *RdRp* 遺伝子の各株間の系統間距離について解析したところ、その系統間距離は、各遺伝子型で異なっていることが示唆された (図 7A-F) [88]。すなわち、GII.P4 と GII.P7 の系統間距離のヒストグラムは広範囲の分布を示し、他の遺伝子型よりも遺伝的な多様性が高いと示唆された [88]。また、他の遺伝子型の系統間距離は比較的短いことからそれらの遺伝的な多様性は小さいと思われた (図 7A、B) [88]。さらに、これらの特徴は、*RdRp* 遺伝子のみならず *VP1* 遺伝子にも認められた [51, 79]。

くわえて、本研究においては、*in silico* で構築した *RdRp* タンパク質の三次元立体構造上に、選択圧解析によって負の選択と推定された部位 (負の選択部位) を特定した。その結果、いくつかの負の選択部位が各遺伝子型の *RdRp* タンパク質で推定された (図 8 と補足表 S4)。これらのうち、GII.P8 (参照株) と比較したときのアミノ酸置換部位における負の選択部位

の多くは、GII.P4 の RdRp タンパク質（単量体あたり 49 部位）において認められた [88]。一般に、ほとんどの突然変異は、ウイルスの持続的生存に有害であると考えられるため、負の選択圧はウイルスタンパク質の機能喪失を防ぐ役割を果たすと考えられている [28]。したがって、GII.P4 の RdRp タンパク質は、進化の過程で、負の選択圧により機能を保持してきたと考えられる [88]。さらに、GII.P4-GII.4 は 2006 年から 2014 年、その間の胃腸炎パンデミックの原因であったと疫学的なデータから示唆された [61]。これは GII.P4 の RdRp タンパク質の高い複製効率がこれらのパンデミックに関与している可能性を示唆する。興味ある知見として、既報により 291 番目のアミノ酸残基がスレオニン（Thr）またはバリン（Val）である場合に、NoV GII の RdRp の複製効率が高まることが示唆されている [13]。本研究における解析データでは、291 番目のアミノ酸が Thr へ変異した RdRp タンパク質は GII.P4 のみであったことから、GII.P4 はウイルスゲノムの複製において他の遺伝子型よりも優れた RNA 複製効率を示す可能性が示唆された [88]。なお、本研究は、*in silico* のみの研究であるため、今後 *in vitro* における RdRp 複製効率を測定するなど、さらなる研究を行う必要がある。

最後に、NoV GII の *RdRp* 遺伝子において多様な遺伝子型のゲノムポピュレーションサイズの推移を解析した (図 9)。GII.P4、GII.P12、GII.P16 および **GII.Pe** のゲノムポピュレーションサイズはある時期に変動した。具体的には、GII.P4 のゲノムポピュレーションサイズの推移は 2004 年から 2008 年ころに上昇した。一方、GII.P12 は 2003 年から 2004 年に上昇し、GII.P16 は 2014 年から 2015 年に上昇した、さらに、GII.Pe は 2009 年から 2011 年に上昇した。GII.4 が流行した年代は、GII.P4、GII.P12 および **GII.Pe** といった遺伝子型のゲノムポピュレーションサイズが増加した年とほぼ一致した。しかし、GII.P16 においては、GII.2 と GII.4 の流行した年がゲノムポピュレーションサイズの増加した年に一致し、他の遺伝子型と異なる特徴を示した。これらの遺伝子型のポピュレーションサイズの増加が確認された時期は、疫学報告において GII.2 と GII.4 の流行した年に一致した [20, 77, 83, 86]。同様の現象は、NoV GII の *VPI* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの推移においても報告された [51, 100]。このようなことから、NoV の *RdRp* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの時系列的推移に関する情報は NoV 遺伝子型の過去の流行を理解するのに役立つと考えられる。

最後に本研究の限界について述べたい。本研究の限界として収集可能だ

った全ての *RdRp* 遺伝子配列を用いて分子進化学的解析を実施できなかった点が挙げられる。具体的には、選択圧解析サーバーの能力上限を超えたため、99.4%以上相同な配列グループから一つの配列を除いて残りは削除し、NoV GII の *RdRp* 遺伝子の配列データセットを構築した。この配列選択において、選択バイアスが作用し、バイオインフォマティクスによる解析結果に影響した可能性がある。また、GenBank に登録された世界中の NoV GII 配列を網羅的に収集したが、各国の科学技術の水準の違い等によって、そもそも登録株の地域に偏りがあると考えられる。このように、様々な選択バイアスが分子進化学的解析の結果に影響を及ぼすと考えられる。したがって、その選択バイアスを最小とするような配列データセットの構築やバイオインフォマティクス解析技術の選択が研究を遂行する上で肝要となる。

5. 結論

NoV GII の *RdRp* 遺伝子の共通祖先は約 290 年前（1731 年）に分岐し、現在に至るまでに NoV GII の *RdRp* 遺伝子は 23 の遺伝子型へ分かれ、急速に進化したと推定された。また、遺伝子型ごとに系統間距離の分布は異なっており、GII.P4 や GII.P7 の遺伝的な多様性は他の遺伝子型よりも大きい

ことが示唆された。また、NoV GII の RdRp タンパク質は多くのアミノ酸置換をとめない進化したが、正の選択と推定されるアミノ酸置換部位はなかった。世界的な胃腸炎の大流行を引き起こす GII.P4 には負の選択部位が多く、RdRp タンパク質の機能を喪失させないような負の選択圧が他の遺伝子型よりも強く作用していることが示唆された。また、RdRp タンパク質の活性を高めるようなアミノ酸変異（291Thr）を示した遺伝子型は GII.P4 のみであったことが示唆された。さらに、NoV GII の複数の遺伝子型において、RdRp 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズは、過去 10 年間で有意に変化し、サイズが増加した年代は、疫学的にその遺伝子型が流行した年代とほぼ一致した。そのため、ゲノムポピュレーションサイズの推移を解析することは NoV の過去の流行の理解に有効であると考えられた。

以上のことから、本研究においては、上述したような RdRp 遺伝子の分子進化に関する有用な知見が得られたと考える。これらの知見は、今後の NoV のワクチンや抗ウイルス薬の開発および NoV 流行予測において有益と思われる。

6. 図の説明

図 4 Bayesian MCMC 法によって構築された NoV の *RdRp* 遺伝子の時系列系統樹。NoV GI.P1、GII、GIII および GIV の標準株を含む。青いバーは推定分岐年代の 95% Highest Posterior Density (95% HPD) を示す。

図 5 NoV の *RdRp* 遺伝子の全長塩基配列の進化速度。縦軸は進化速度 (substitutions/site/year) を、横軸は各遺伝子型を表す。黒い丸は平均を示し、縦棒は 95%HPD 幅を示す。

図 6 NoV *GII* の *RdRp* 遺伝子の系統間距離。縦軸は各距離に相当する配列の数を示し、横軸は系統間距離を示す。1.0 substitutions/site 以上の系統間距離の分布は灰色で示され、それ以外は黒色で示す。ヒストグラムに記載の数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

図 7 各遺伝子型の *RdRp* 遺伝子の配列間の系統間距離。(A) *GII.P4*、(B) *GII.P7*、(C) *GII.P12*、(D) *GII.P16*、(E) *GII.P21*、および (F) *GII.Pe* の系統間距離の分布を示す。縦軸は各距離に相当する配列の数を示し、横軸は系統間距離 (substitutions/site) を示す。(A) から (F) の各ヒストグラムに記載の数値は平均値 ± 標準偏差を示す。

図 8 各遺伝子型の *RdRp* 遺伝子の構造モデル。(A) GII.P1、(B) GII.P2、(C) GII.P3、(D) GII.P4、(E) GII.P5、(F) GII.P6、(G) GII.P7、(H) GII.P12、(I) GII.P15、(J) GII.P16、(K) GII.P17、(L) GII.P20、(M) GII.P21、(N) GII.P22、(O) GII.P23、(P) GII.P24、(Q) GII.Pc、(R) GII.Pe、(S) GII.Pf、(T) GII.Pg、(U) GII.Pj および (V) GII.Pm の 3 次元 *RdRp* 二量体構造を示す。二量体構造を構成する鎖は灰色 (chain A) とナバホ・ホワイト (chain B) に着色される。負の選択部位は緑に、GII.P8 と比較した他の遺伝子型のアミノ酸置換は青に、活性部位は赤色にそれぞれ着色されている。

図 9 Bayesian skyline plot 法を用いた NoV GII の *RdRp* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの解析。(A) NoV GII 全体、(B) GII.P4、(C) GII.P7、(D) GII.P12、(E) GII.P16、(F) GII.P21、および (G) GII.Pe のゲノムポピュレーションサイズの推移を示す。縦軸はゲノムポピュレーションサイズを対数で示し、横軸は年代を示す。黒のラインは平均のゲノムポピュレーションサイズを示し、青のラインは 95% HPD の幅を示す。

7. 表と図

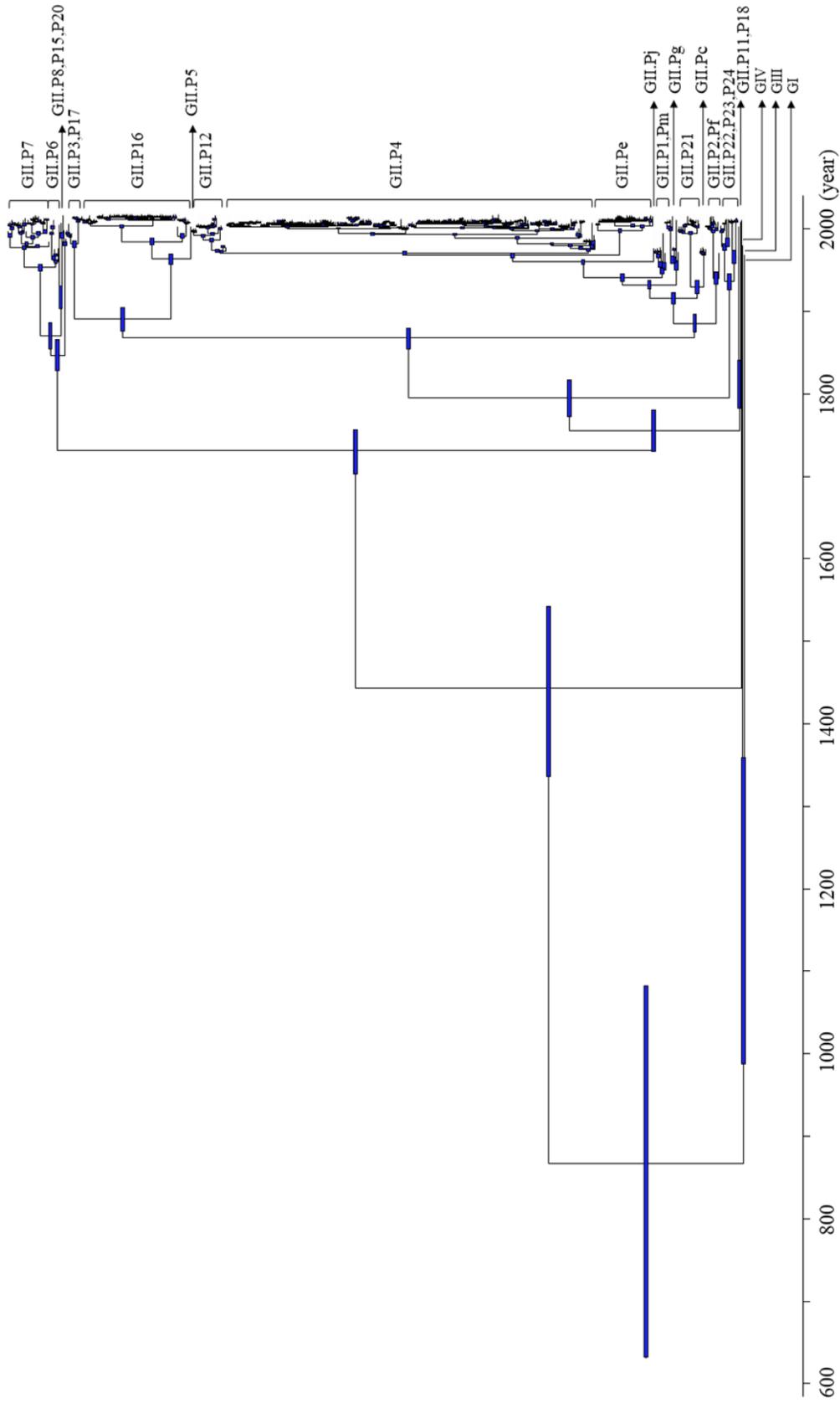


図 4 Bayesian MCMC 法によって構築された NoV の RdRp 遺伝子の時系列系統樹

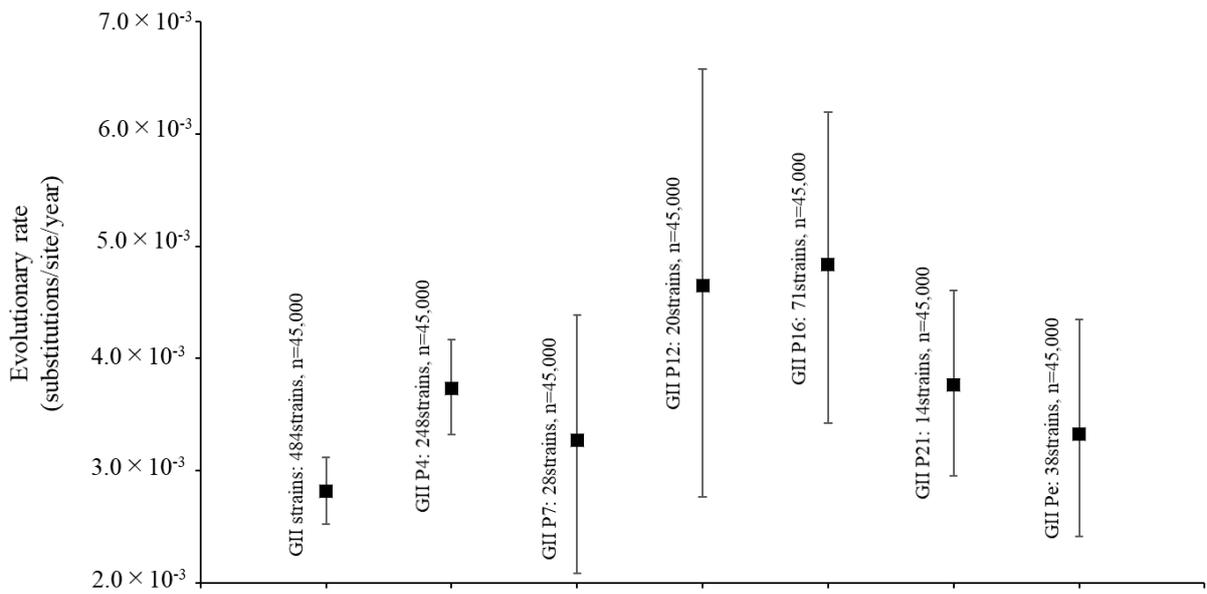


図 5 NoV GII および各遺伝子型の *RdRp* 遺伝子の進化速度

NoV GII strains (484 strains)

0.549 ± 0.486 (mean \pm SD)

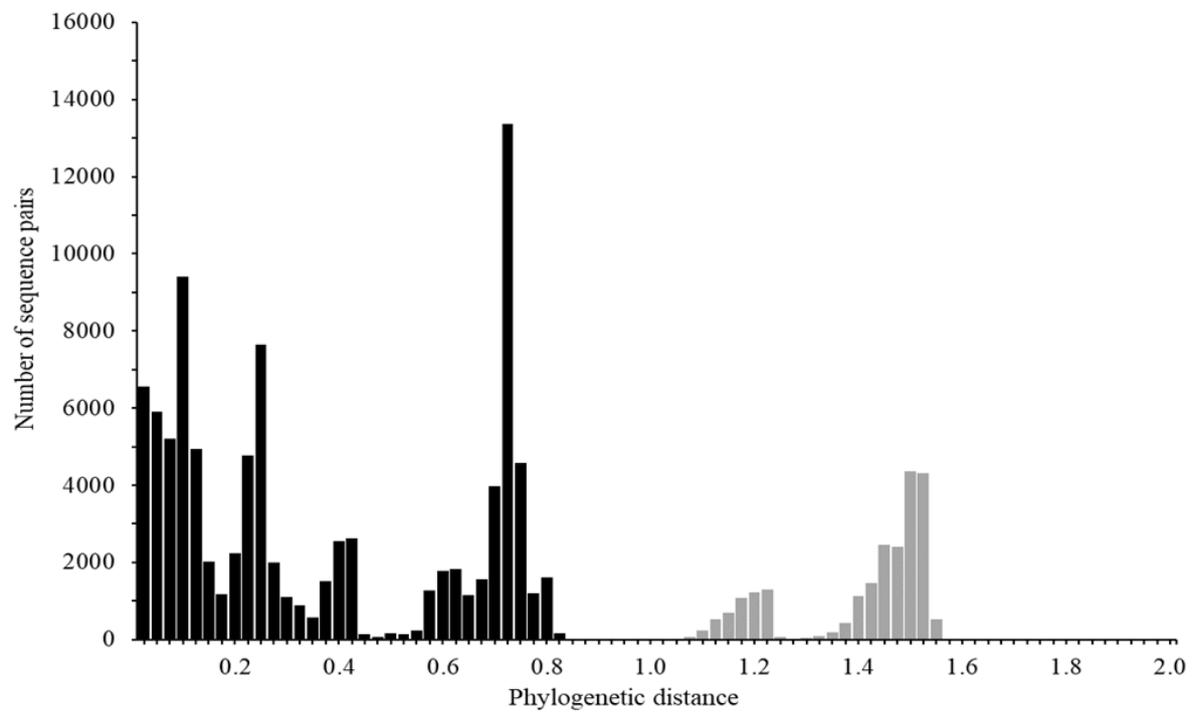
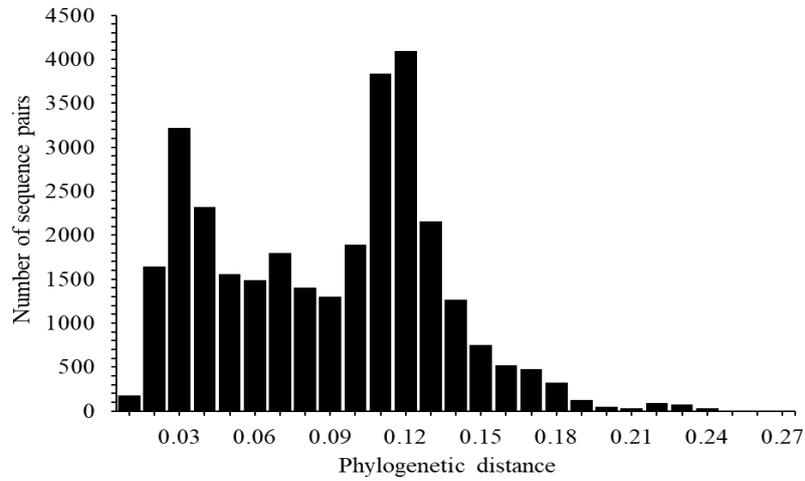


図 6 NoV GII の *RdRp* 遺伝子の系統間距離

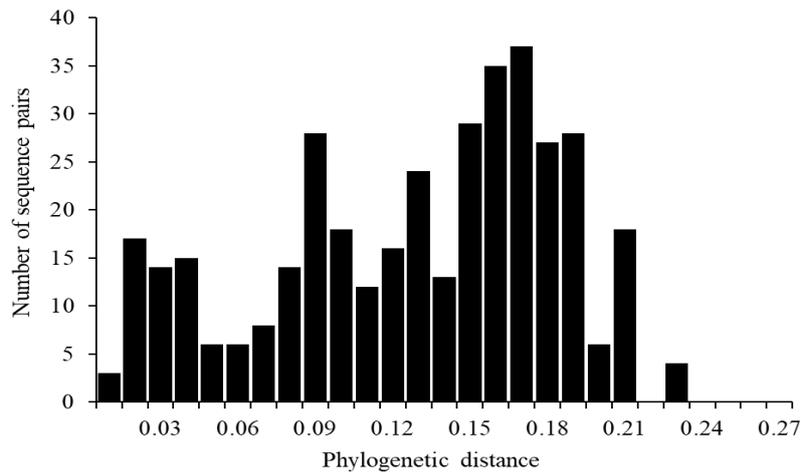
(A) GII.P4

0.084 ± 0.044 (mean \pm SD)



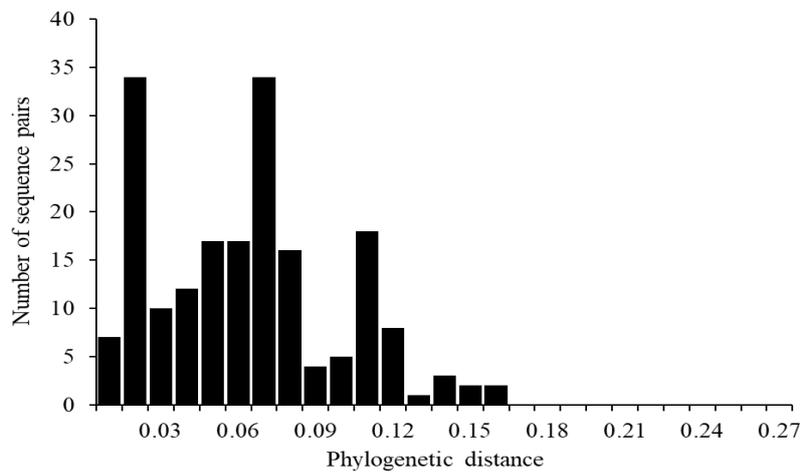
(B) GII.P7

0.124 ± 0.056 (mean \pm SD)



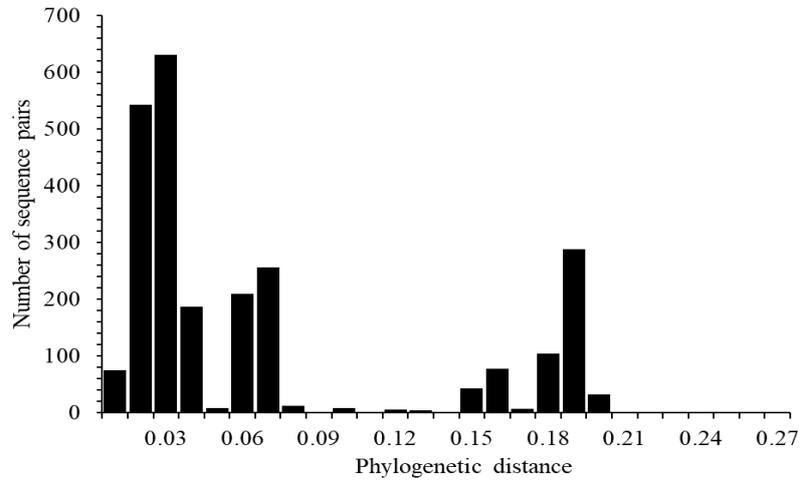
(C) GII.P12

0.058 ± 0.036 (mean \pm SD)



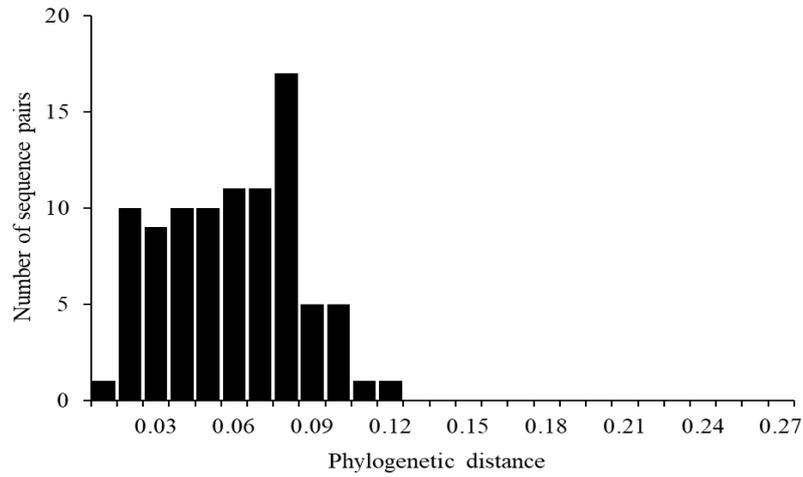
(D) GII.P16

0.064 ± 0.063 (mean \pm SD)



(E) GII.P21

0.053 ± 0.025 (mean \pm SD)



(F) GII.Pe

0.032 ± 0.023 (mean \pm SD)

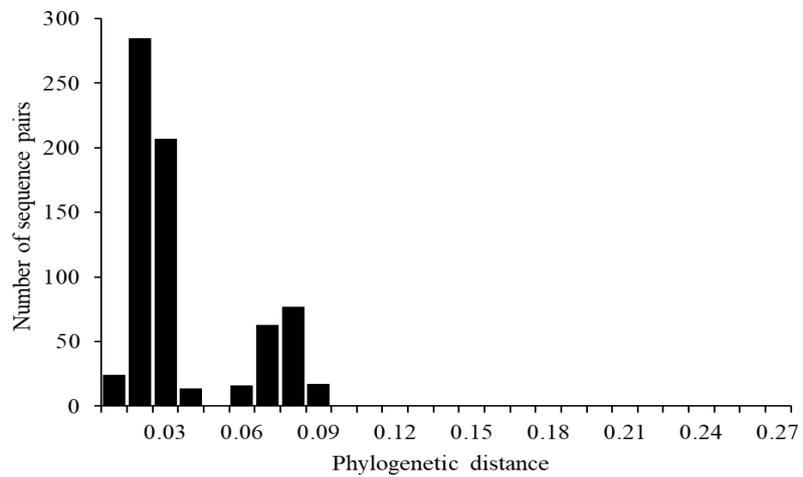
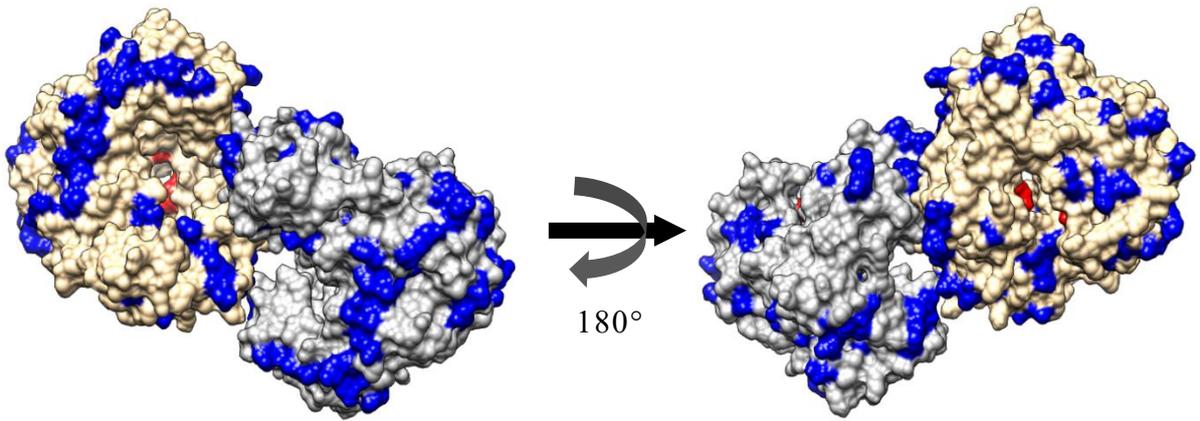
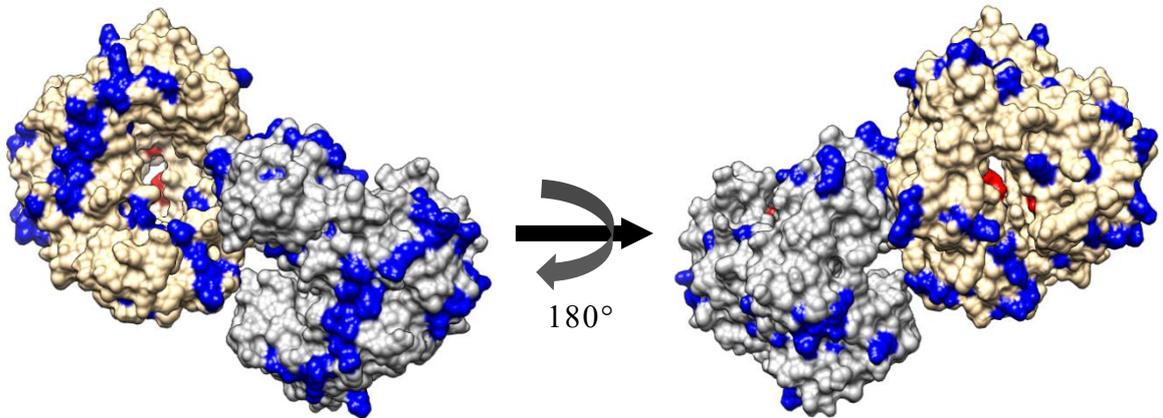


図 7 各遺伝子型の *RdRp* 遺伝子の系統間距離

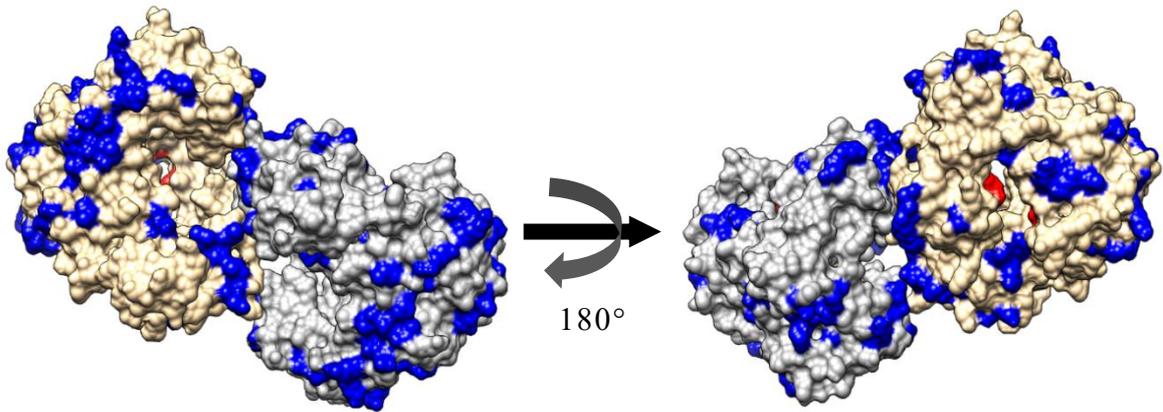
(A) GII.P1



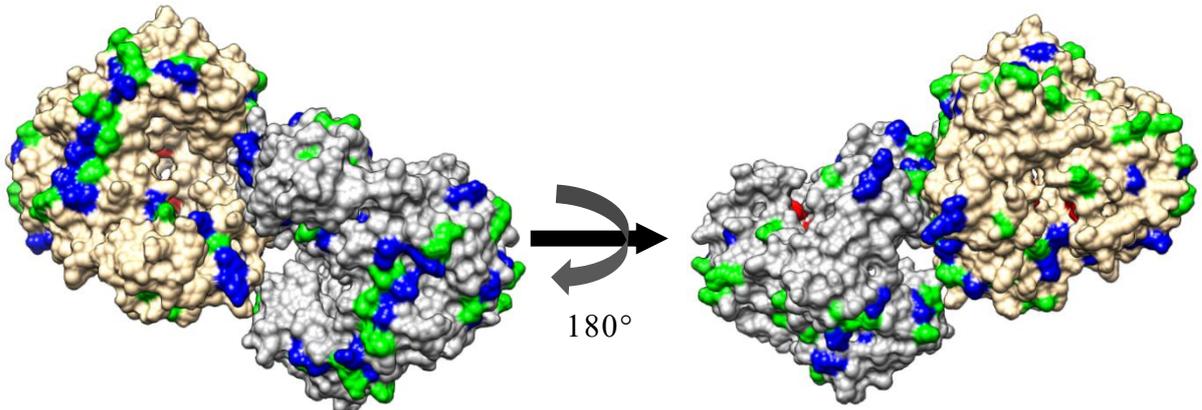
(B) GII.P2



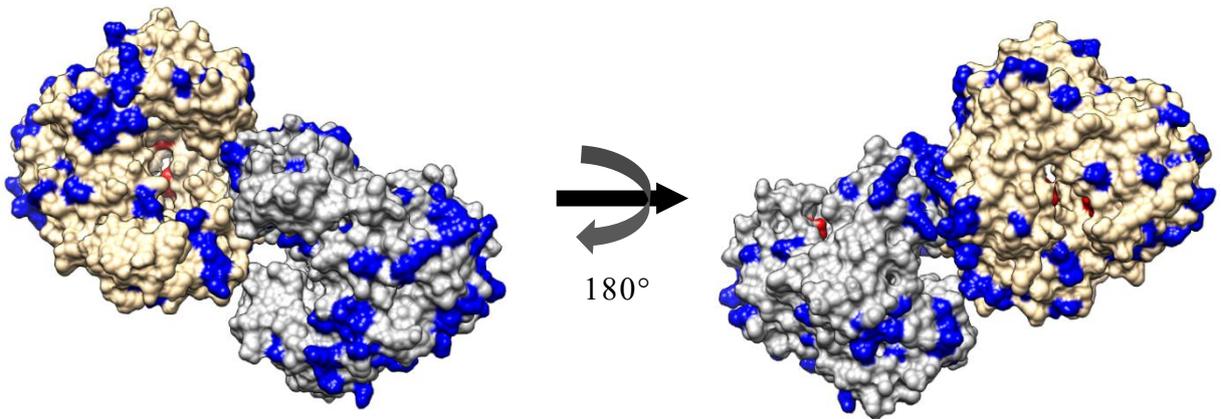
(C) GII.P3



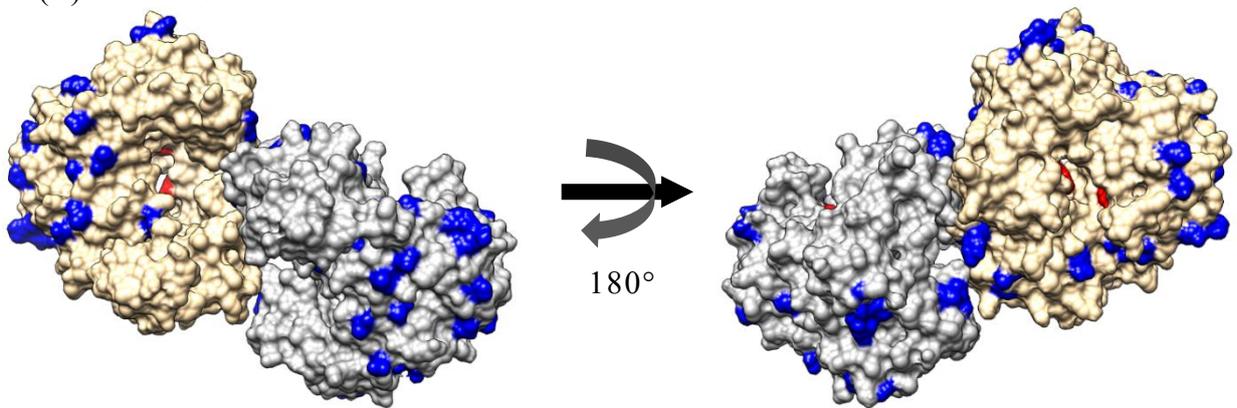
(D) GII.P4



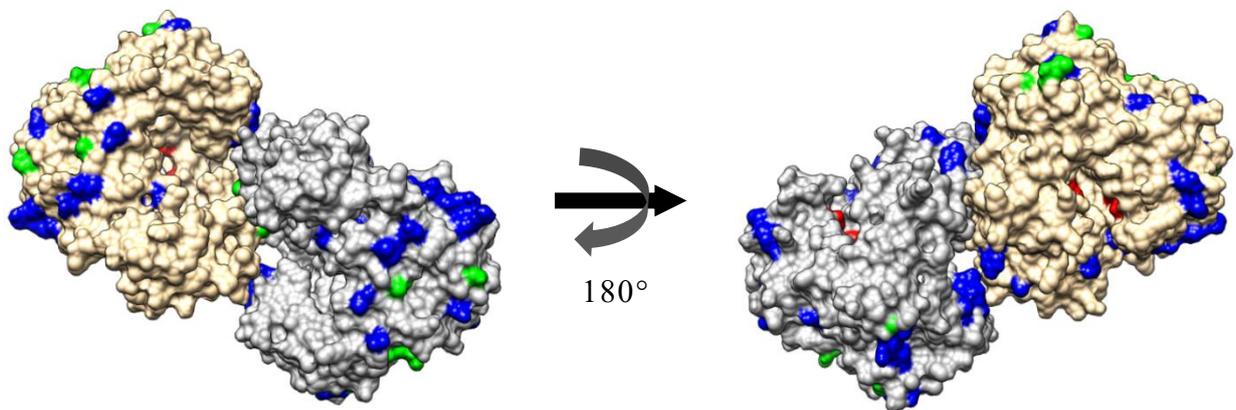
(E) GII.P5



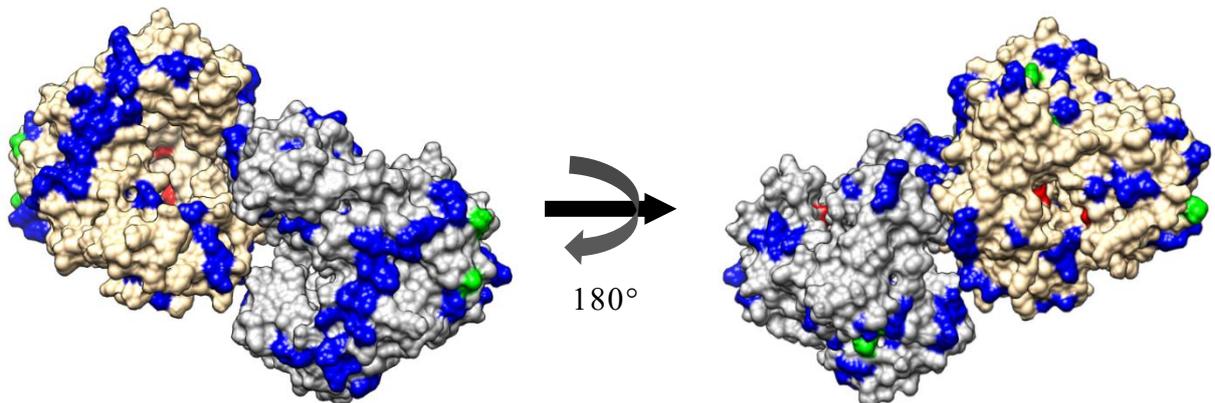
(F) GII.P6



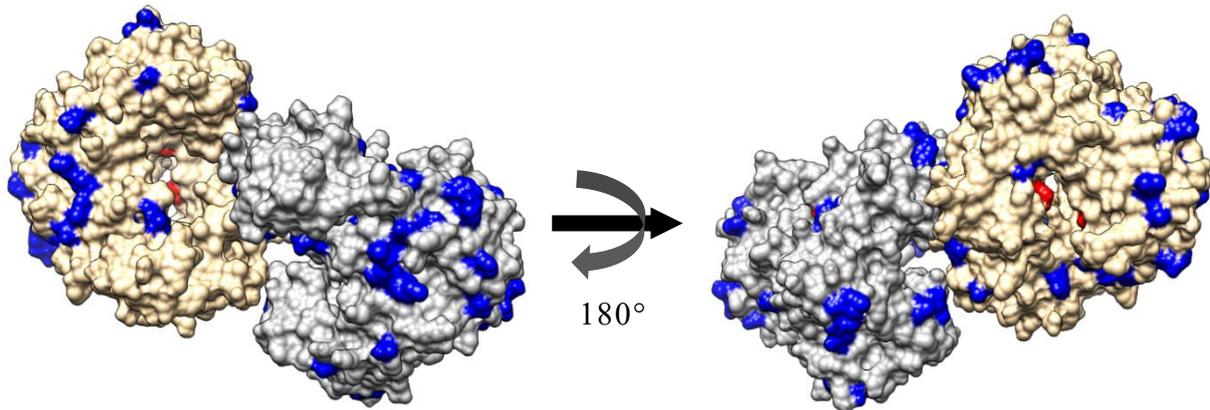
(G) GII.P7



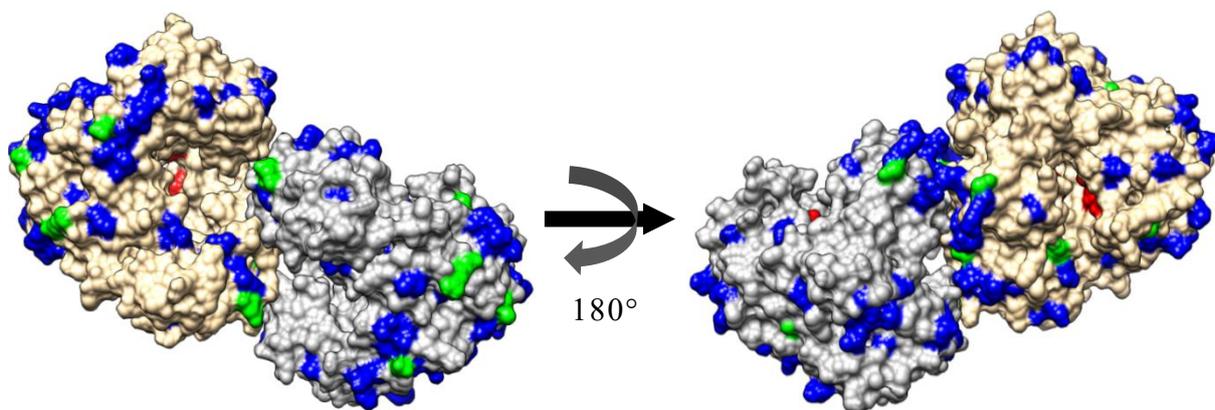
(H) GII.P12



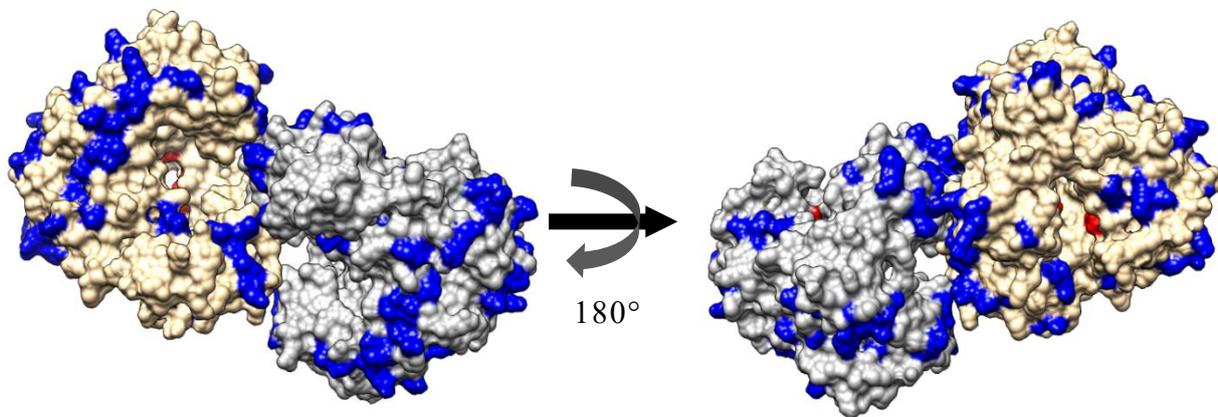
(I) GII.P15



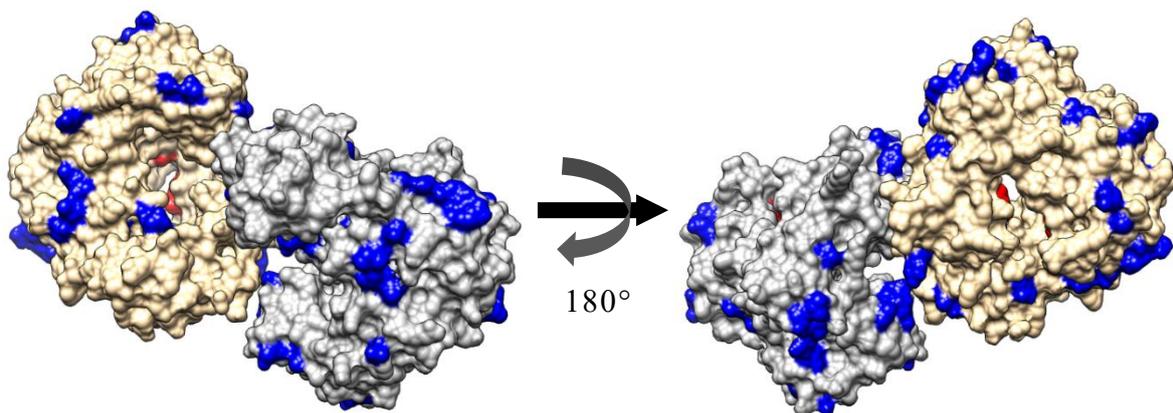
(J) GII.P16



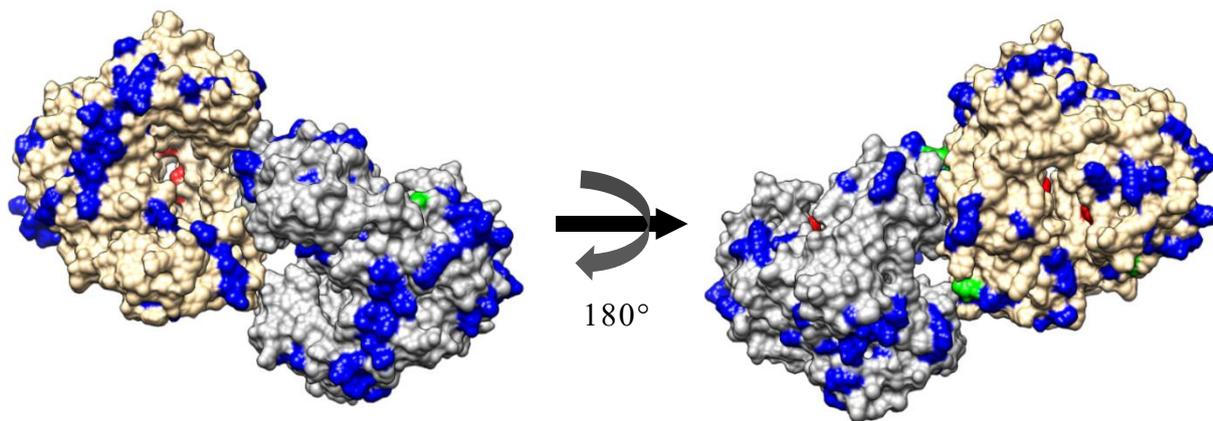
(K) GII.P17



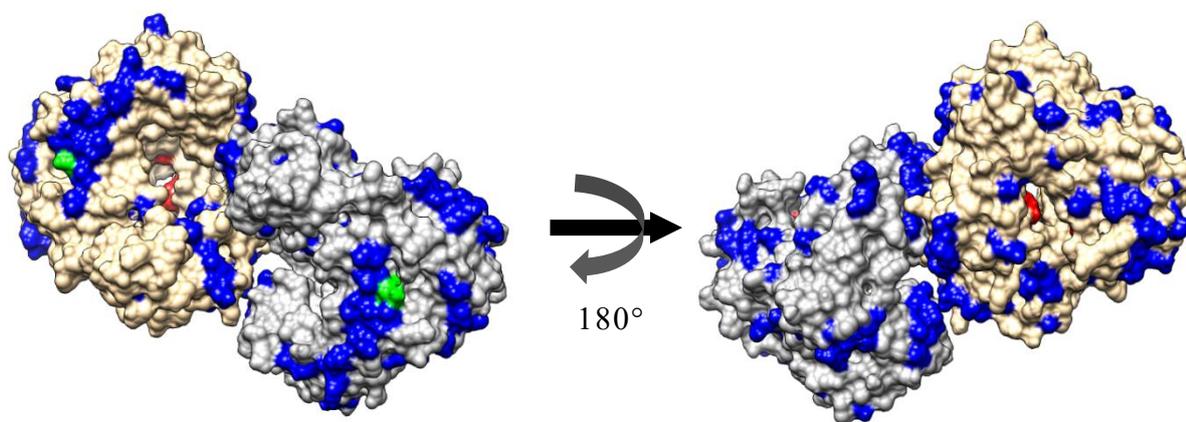
(L) GII.P20



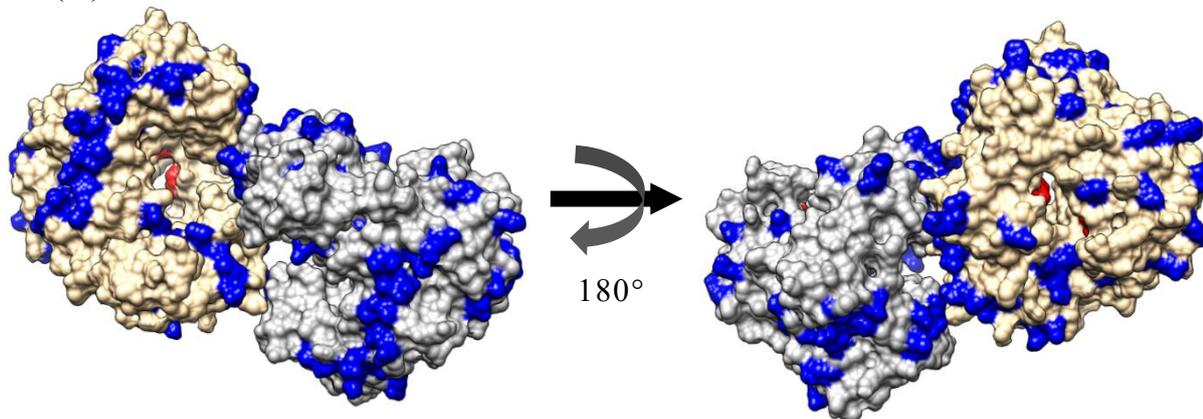
(M) GII.P21



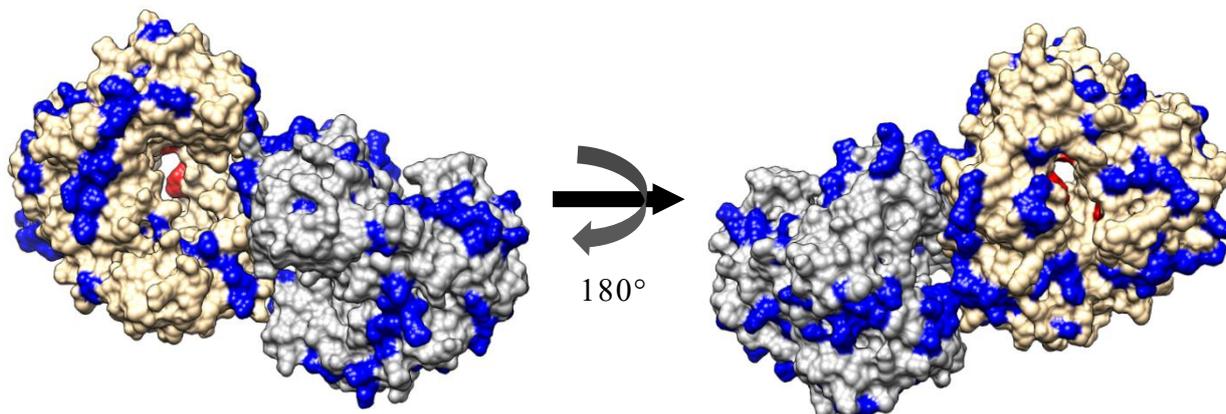
(N) GII.P22



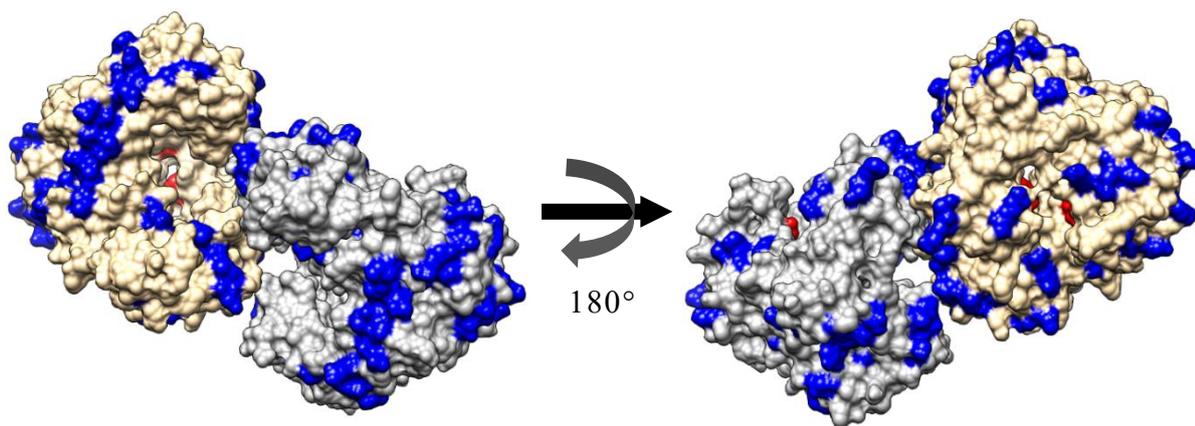
(O) GII.P23



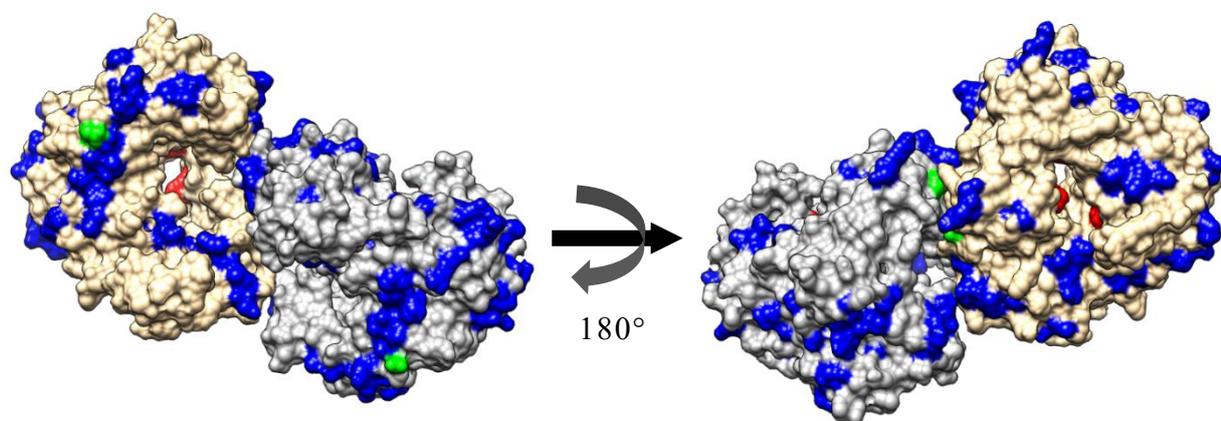
(P) GII.P24



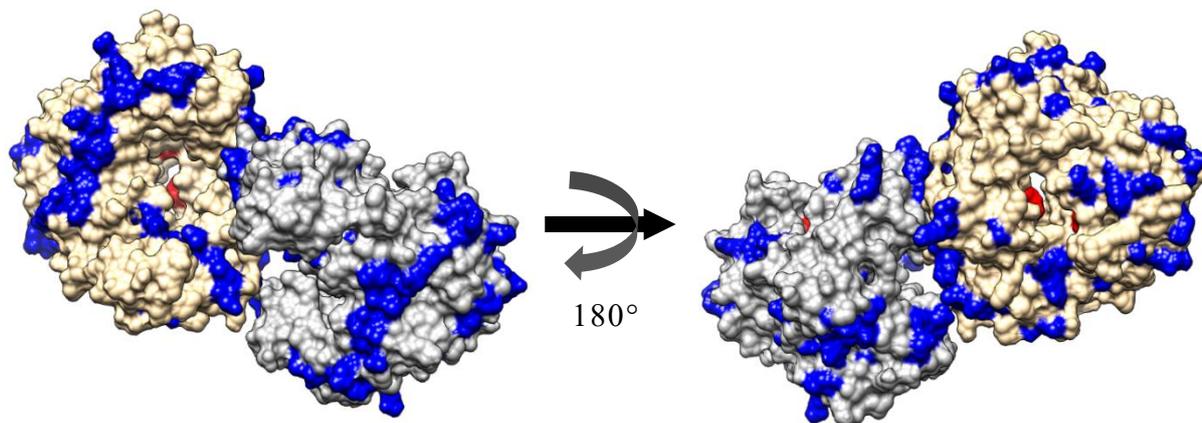
(Q) GII.Pc



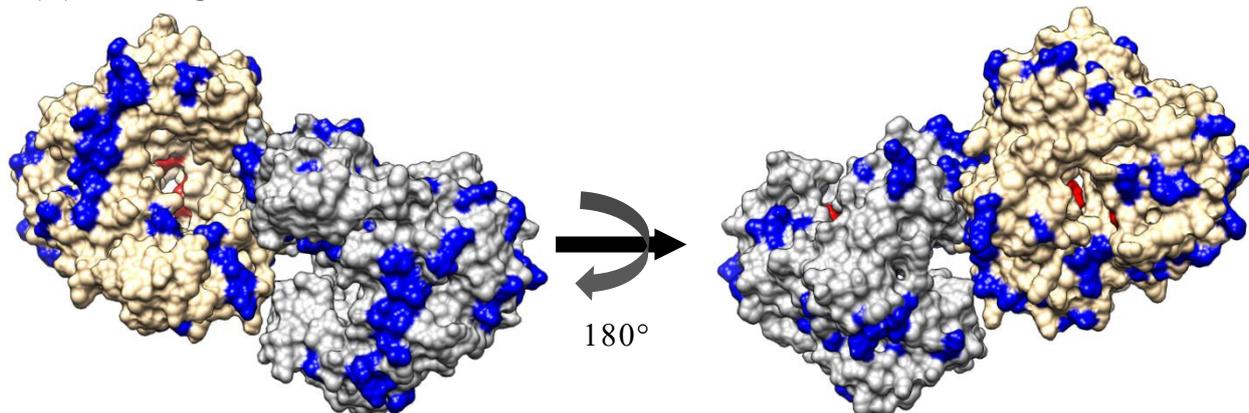
(R) GII.Pe



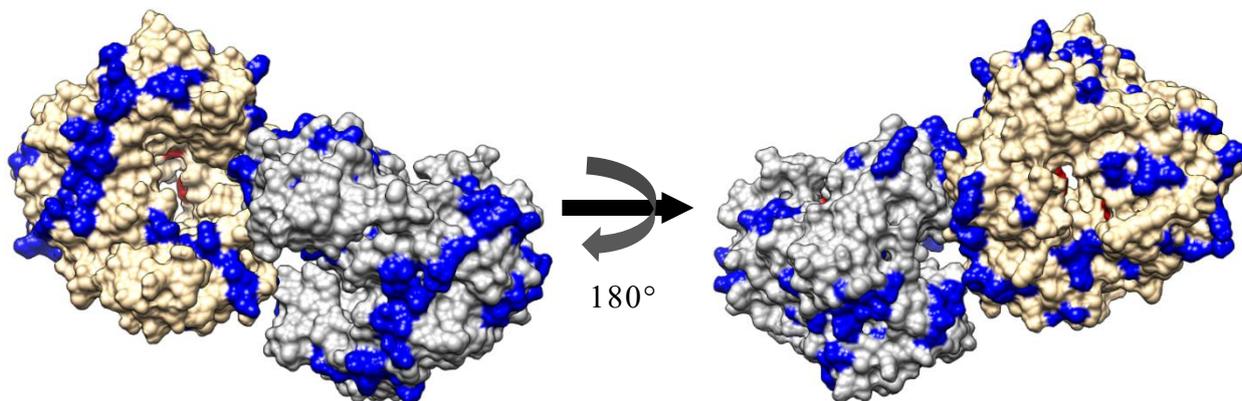
(S) GII.Pf



(T) GII.Pg



(U) GII.Pj



(V) GII.Pm

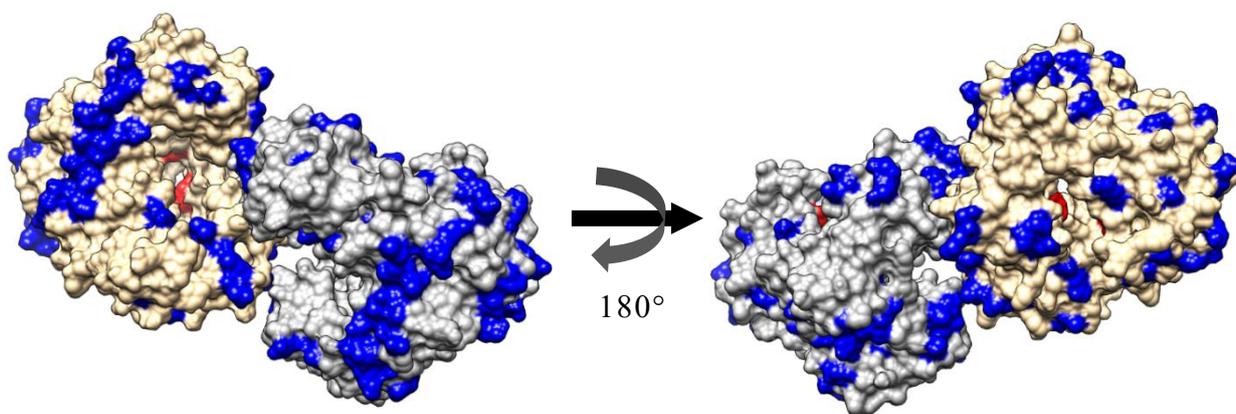
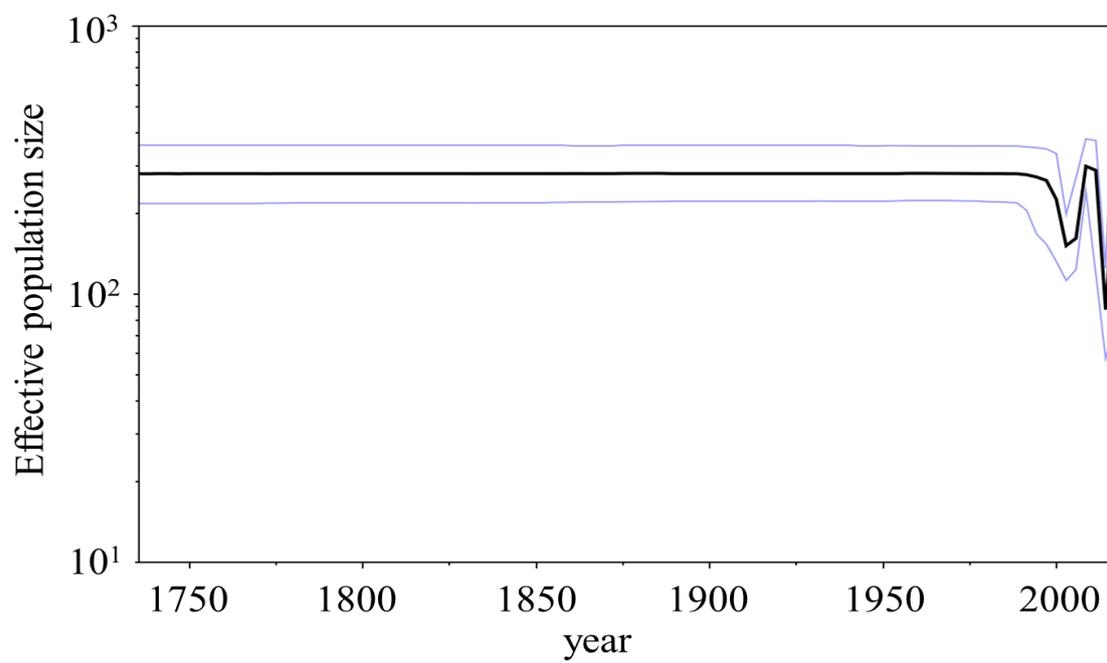
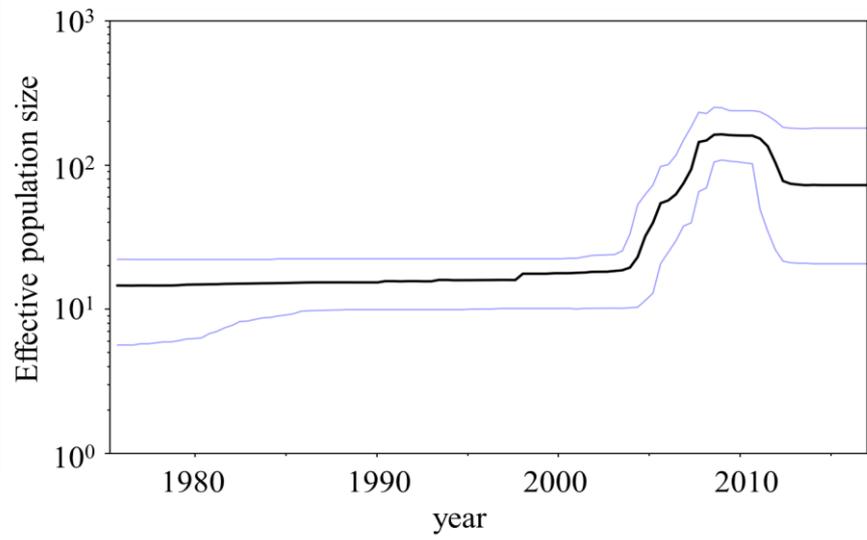


図 8 NoV GII の各遺伝子型の RdRp タンパク質の立体構造モデル

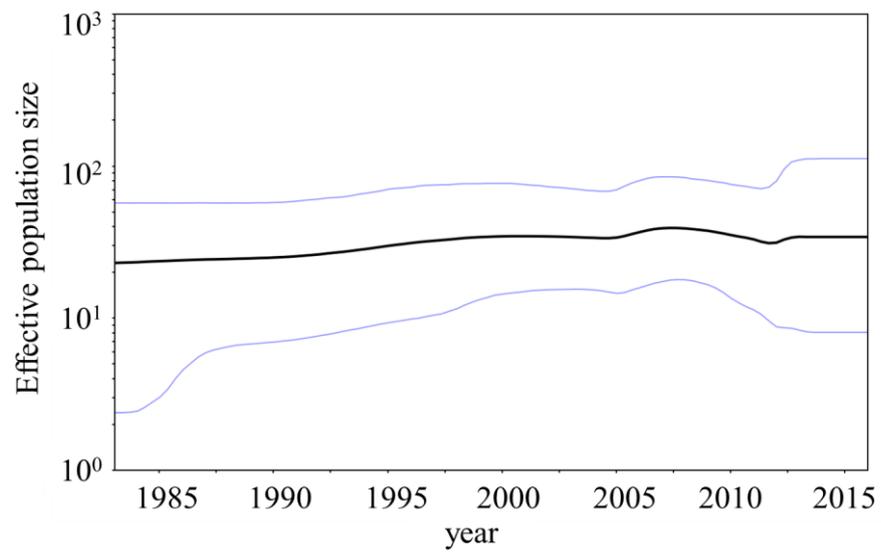
(A) NoV GII 全体



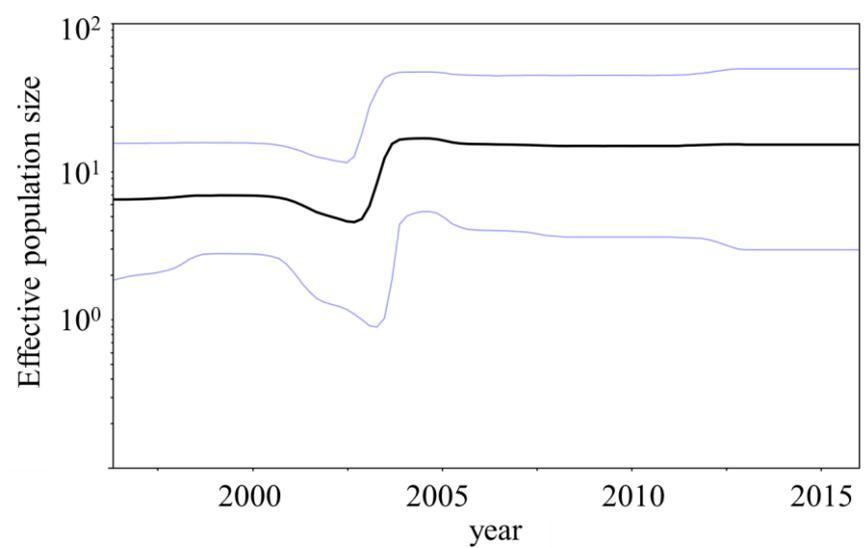
(B) GII.P4



(C) GII.P7



(D) GII.P12



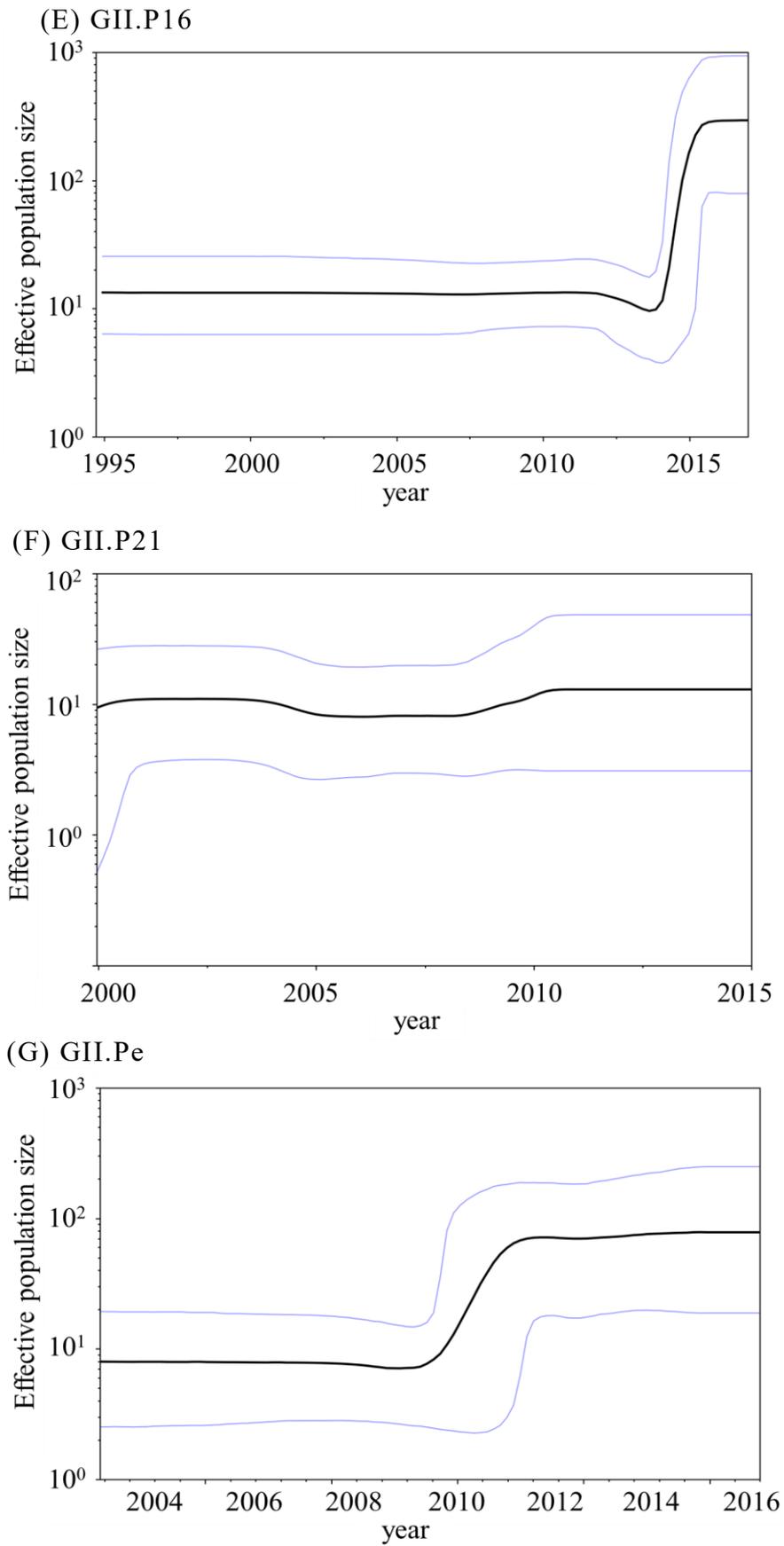


図 9 Bayesian skyline plot 法を用いた NoV GII の *RdRp* 遺伝子のゲノム
 ポピュレーションサイズの解析

表 1. NoV GII の各遺伝子型の分岐年代

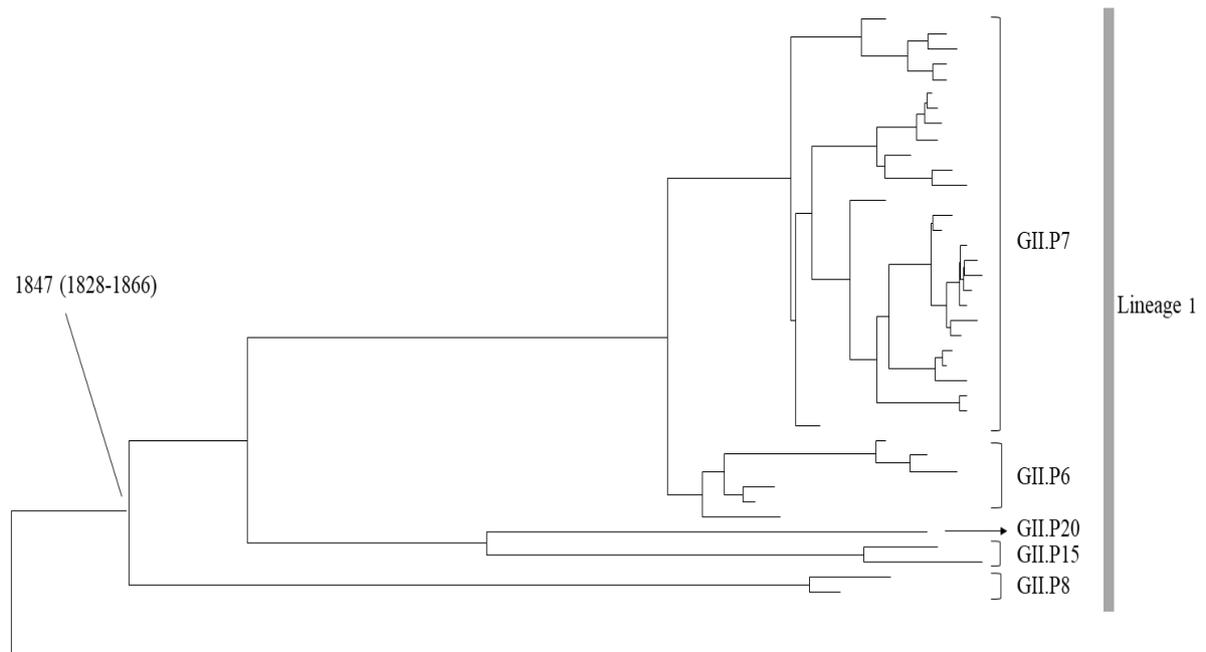
| 遺伝子群 | 系統 | 遺伝子型 | 分岐年代 (95% HPD) |
|------|----|---|-------------------|
| GII | 1 | GII.P6, P7, P8, P15 and P20 | 1847 (1828–1866) |
| | 2 | GII.P1, P2, P3, P4, P5, P12, P16, P17, P21, Pc, Pe, Pf, Pg, Pj and Pm | 1868 (1855–1880) |
| | 3 | GII.P22, P23 and P24 | 1936 (1926–1946) |
| | | GII.P1 | 1949 (1946–1953) |
| | | GII.P2 | 1998 (1996–2000) |
| | | GII.P3 | 1991 (1990–1993) |
| | | GII.P4 | 1971 (1969–1973) |
| | | GII.P6 | 1961 (1958–1963) |
| | | GII.P7 | 1978 (1976–1980) |
| | | GII.P8 | 1982 (1979–1984) |
| | | GII.P12 | 1987 (1984–1989) |
| | | GII.P15 | 1992 (1988–1996) |
| | | GII.P16 | 1985 (1981–1988) |
| | | GII.P17 | 2010 (2009–2011) |
| | | GII.P21 | 1995 (1993–1997) |
| | | GII.P22 | 1979 (1974–1983) |
| | | GII.P23 | 2008 (2007–2009) |
| | | GII.P24 | 2010 (2009–2011) |
| | | GII.Pc | 1970 (1968–1971) |
| | | GII.Pe | 1998 (1996–2000) |
| | | GII.Pg | 1956 (1950–1961) |

表 2. NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位の数

| 遺伝子型 | アミノ酸置換部位の数 ¹ | 負の選択部位の数 ² (負の選択部位割合 ³) |
|---------|-------------------------|---|
| GII.P1 | 101 | 1 (1.0%) |
| GII.P2 | 92 | 0 (0%) |
| GII.P3 | 94 | 0 (0%) |
| GII.P4 | 97 | 49 (50.5%) |
| GII.P6 | 39 | 0 (0%) |
| GII.P7 | 41 | 7 (17.1%) |
| GII.P12 | 100 | 5 (5.0%) |
| GII.P16 | 91 | 12 (13.2%) |
| GII.P17 | 94 | 0 (0%) |
| GII.P21 | 94 | 2 (2.1%) |
| GII.P22 | 107 | 1 (0.9%) |
| GII.P23 | 99 | 0 (0%) |
| GII.Pc | 99 | 0 (0%) |
| GII.Pe | 100 | 2 (2.0%) |
| GII.Pg | 93 | 0 (0%) |
| NoV GII | 171 | 158 (92.4%) |

- 1 GII.P8 株と比較したときの他の遺伝子型の RdRp タンパク質の単量体当たりの置換部位の数が表されている。
- 2 置換部位における負の選択部位の数。SLAC、FEL および IFEL 法によって一致する部位として同定された負の選択部位と特定した。
- 3 全置換部位に対して負の選択部位の占める割合。

8. 補足表と図



補足図 S1 Bayesian MCMC 法によって構築された NoV の *RdRp* 遺伝子の時系列系統樹
系統 1 (GII.P6, P7, P8, P15 および P20) に着目した拡大系統樹

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII 以外)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------------|---------|---|
| M87661 | GI.P1 | Hu/GI/US/1968/GI.P1-GI.1/Norwalk |
| HQ392821 | GII.P11 | Sw/GII/CHN/2009/GII.P11/Ch6 |
| AY823305 | GII.P18 | Sw/GII/US/2003/GII.P18/OH-QW125 |
| AJ011099 | GIII | Bo/GIII/DE/1980/GIII/Jena |
| NC029647 | GIV | Hu/GIV/AU/2010/GIV/LakeMaquarie/NSW2680 |

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|--------------------------|--|
| AB684675 | GII.P1 | Hu/GII/JP/1975/GII.P1-GII.4/21-5/Tokyo |
| FJ537135 | GII.P1 | Hu/GII/US/1974/GII.P1-GII.4/CHDC2094 |
| FJ537138 | GII.P1 | Hu/GII/US/1977/GII.P1-GII.4/CHDC4871 |
| JX023286 | GII.P1 | Hu/GII/US/1974/GII.P1-GII.4/CHDC5191 |
| KC576915 | GII.P1 | Hu/GII/MYS/1978/GII.P1-GII.4/KL45 |
| U07611 | GII.P1 | Hu/GII/US/1971/GII.P1-GII.1/Hawaii virus |
| LC209437 | GII.P2 | Hu/GII/JP/2004/GII.P2-GII.2/Tochigi-87 |
| LC209440 | GII.P2 | Hu/GII/JP/2015/GII.P2-GII.2/Saitama-169 |
| LC209457 | GII.P2 | Hu/GII/JP/2015/GII.P2-GII.2/Miyagi-63 |
| LC209462 | GII.P2 | Hu/GII/JP/2006/GII.P2-GII.2/Hokkaido-14 |
| LC209463 | GII.P2 | Hu/GII/JP/2008/GII.P2-GII.2/Hokkaido-15 |
| LC209464 | GII.P2 | Hu/GII/JP/2004/GII.P2-GII.2/Hokkaido-13 |
| LC209469 | GII.P2 | Hu/GII/JP/2014/GII.P2-GII.2/Yamaguchi-014 |
| LC209473 | GII.P2 | Hu/GII/JP/2010/GII.P2-GII.2/Hiroshima-19 |
| AB039782 | GII.P3 | Hu/GII/JP/1998/GII.P3-GII.3/SaitamaU201 |
| JN176920 | GII.P3 | Hu/GII/NL/2006/GII.P3/Maastricht021 |
| KJ194500 | GII.P3 | Hu/GII/NL/1995/GII.P3-GII.3/Amsterdam/1 |
| KJ194504 | GII.P3 | Hu/GII/NL/1995/GII.P3-GII.3/Amsterdam |
| AB541266 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Hokkaido4 |
| AB541310 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Niigata1 |
| AB541320 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Osaka1 |
| AB933729 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Fukui5 |
| AB933730 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Ehime1 |
| AB933759 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Nagano26 |
| HM635101 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/KOR/2009/GII.P4-GII.4/Seoul/0921 |
| HM748973 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/AUS/2009/GII.P4-GII.4/NSW892U |
| HQ009513 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/KOR/2008/GII.P4-GII.4/JB-15 |
| JX439815 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/KOR/2010/GII.P4-GII.4/Seoul1055 |
| JX439818 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/KOR/2010/GII.P4-GII.4/Seoul1367 |
| JX445161 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/CA/2008/GII.P4-GII.4/AlbertaE1210 |
| JX459903 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/AU/2011/GII.P4-GII.4/Jannali/NSW774M |
| KC409311 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/30199 |
| KC597143 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/USA/2010/GII.P4-GII.4/NIHIC1.2 |
| KF712494 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/USA/2012/GII.P4-GII.4/NIHIC1.7 |
| MF140633 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/NL/2009/GII.P4-GII.4/Rotterdam/E7800007 |
| MF140634 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | Hu/GII/NL/2010/GII.P4-GII.4/Rotterdam/E1300272 |
| FJ537137 | GII.P4 (Bristol 1993) | Hu/GII/US/1987/GII.P4-GII.4/CHDC4108 |
| X86557 | GII.P4 (Bristol 1993) | Hu/GII/UK/1993/GII.P4-GII.4/Lordsdale |
| AB985442 | GII.P4 (Camberwell 1994) | Hu/GII/JPN/1987/GII.P4-GII.4/2-46/Tokyo |
| JX289821 | GII.P4 (Camberwell 1994) | Hu/GII/USA/1987/GII.P4-GII.4/MD120-12 |
| KY424339 | GII.P4 (Camberwell 1994) | Hu/GII/US/1988/GII.P4-GII.4/MD04-1A |
| AB447427 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2006/GII.P4-GII.4/Hokkaido1 |
| AB447428 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2006/GII.P4-GII.4/Hokkaido2 |
| AB447437 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2006/GII.P4-GII.4/Akita2 |
| AB447440 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2006/GII.P4-GII.4/Miyagi2 |
| AB447449 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2006/GII.P4-GII.4/Sakai3 |
| AB447451 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2006/GII.P4-GII.4/Hiroshima1 |
| AB447454 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2006/GII.P4-GII.4/Ehime2 |
| AB541212 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Akita1 |
| AB541213 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Akita2 |
| AB541214 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Akita3 |
| AB541217 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Akita5 |
| AB541228 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Chiba1 |
| AB541232 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Chiba4 |
| AB541234 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Chiba5 |
| AB541237 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Ehime1 |

太字の株は本研究で遺伝子型が推定された。

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|-------------------------|---|
| AB541238 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Ehime2 |
| AB541240 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Ehime3 |
| AB541243 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Ehime5 |
| AB541246 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Fukui2 |
| AB541247 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Fukui4 |
| AB541248 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Fukui4 |
| AB541250 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Fukui5 |
| AB541252 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Hiroshima1 |
| AB541254 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Hiroshima2 |
| AB541256 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Hiroshima3 |
| AB541258 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Hiroshima4 |
| AB541260 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Hokkaido1 |
| AB541262 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Hokkaido2 |
| AB541263 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Hokkaido2 |
| AB541264 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Hokkaido3 |
| AB541276 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Iwate5 |
| AB541279 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Kumamoto3 |
| AB541289 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Miyazaki1 |
| AB541290 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Miyazaki2 |
| AB541304 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Nagano2 |
| AB541311 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Niigata2 |
| AB541314 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Niigata3 |
| AB541326 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Osaka4 |
| AB541333 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Saga2 |
| AB541334 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Saga3 |
| AB541343 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Sakai3 |
| AB541355 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2007/GII.P4-GII.4/Toyama2 |
| AB933652 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Iwate2 |
| AB933655 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Shimane2 |
| AB933663 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2010/GII.P4-GII.4/Chiba5 |
| AB933666 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2010/GII.P4-GII.4/Osaka2 |
| AB933675 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2010/GII.P4-GII.4/Hokkaido4 |
| AB933687 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2010/GII.P4-GII.4/Shimane4 |
| AB933690 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2010/GII.P4-GII.4/Miyazaki4 |
| AB933708 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Hiroshimacity3 |
| AB933714 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Iwate2 |
| AB933716 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Iwate5 |
| AB933724 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Aichi3 |
| EF684915 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/AUS/2006/GII.P4-GII.4/Shellharbour/NSW696T |
| FJ514242 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/KR/2008/GII.P4-GII.4/CUK-3 |
| GQ845024 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/AUS/2007/GII.P4-GII.4/Rathmines/NSW287R |
| GQ845322 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/AU/2007/GII.P4-GII.4/VIC3863 |
| GQ845366 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/AUS/2008/GII.P4-GII.4/Westmead/NSW3639 |
| GU325839 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/US/2009/GII.P4-GII.4/HS194 |
| GU991353 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/CHN/2008/GII.P4-GII.4/Shanghai/SH2 |
| HM748971 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/AUS/2009/GII.P4-GII.4/Beecroft/NSW305P |
| JN400600 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/TW/2006/GII.P4-GII.4/CGMH02 |
| JN400602 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/TW/2006/GII.P4-GII.4/CGMH04 |
| JN400613 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/TW/2007/GII.P4-GII.4/CGMH15 |
| JN400616 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/TW/2008/GII.P4-GII.4/CGMH18 |
| JN400617 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/TW/2009/GII.P4-GII.4/CGMH19 |
| JN400620 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/TW/2010/GII.P4-GII.4/CGMH22 |
| JQ613572 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/AU/2010/GII.P4-GII.4/StVincent/NSW217 |
| JQ911595 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/10002 |
| JQ911597 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/10012 |
| JX445160 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/CA/2008/GII.P4-GII.4/AlbertaEI102 |
| JX445163 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/CA/2009/GII.P4-GII.4/AlbertaEI109 |
| JX459900 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/AU/2011/GII.P4-GII.4/Randwick/NSW882J |
| JX459905 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/AU/2011/GII.P4-GII.4/Randwick/NSW938K |

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|--------------------------------|---|
| JX459906 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/AU/2011/GII.P4-GII.4/Miranda/NSW850K |
| JX989073 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/CHN/2010/GII.P4-GII.4/GZ2010-L26/Guangzhou |
| KC175348 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/10078 |
| KC175353 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/10129 |
| KC175374 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/10223 |
| KC175377 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/10238 |
| KC175378 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/10247 |
| KC175379 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/10255 |
| KC175397 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/20066 |
| KC175402 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/20094 |
| KC175403 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/20118 |
| KC409256 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/20156 |
| KC409263 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/20173 |
| KC409291 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/20350 |
| KC409293 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2010/GII.P4-GII.4/20365 |
| KC409314 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/30207 |
| KC517368 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/TW/2012/GII.P4-GII.4/New Taipei/CGMH58 |
| KC517369 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/TW/2012/GII.P4-GII.4/Taoyuan/CGMH59 |
| KC576909 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/USA/2011/GII.P4-GII.4/NIHIC4.2 |
| KC810027 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/GBR/2010/GII.P4-GII.4/clone PxA040710 |
| KC894942 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/CHN/2011/GII.P4-GII.4/Guanzhou/GZ2010-L88 |
| KC960614 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/30116 |
| KF429776 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/USA/2012/GII.P4-GII.4/NIHIC17.1 |
| KM198562 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2011/GII.P4-GII.4/C2H-55 |
| KM198568 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2011/GII.P4-GII.4/C2H-62 |
| KM245074 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/VNM/2009/GII.P4-GII.4/09-N-1 |
| KT152148 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/USA/2006/GII.P4-GII.4/Minerva |
| KU311162 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/CA/2012/GII.P4-GII.4/AlbertaSP1 |
| KX514351 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/GE/2014/GII.P4-GII.4/2.6RdRpVP1 |
| KX514352 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/GE/2014/GII.P4-GII.4/2.5 RdRpVP1 |
| KX514356 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/GE/2014/GII.P4-GII.4/4.6 RdRpVP1 |
| KX514358 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/GE/2015/GII.P4-GII.4/11.8 RdRpVP1 |
| KX514359 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/GE/2015/GII.P4-GII.4/11.7 RdRpVP1 |
| KX514361 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/GE/2015/GII.P4-GII.4/11.4 RdRpVP1 |
| KX514362 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/GE/2015/GII.P4-GII.4/11.1 RdRpVP1 |
| KX514369 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/GE/2015/GII.P4-GII.4/12.2 RdRpVP1 |
| MF140652 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/NL/2008/GII.P4-GII.4/Rotterdam/E7800015 |
| MG049692 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | Hu/GII/TW/2009/GII.P4-GII.4/YJB1 |
| AY587983 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | Hu/GII/UK/2002/GII.P4-GII.4/Oxford/B4S2 |
| DQ415279 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | Hu/GII/Ire/2002/GII.P4-GII.4/Carlow |
| DQ658413 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | Hu/GII/US/2004/GII.P4-GII.4/MD-2004 |
| EF202567 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | Hu/GII/CAN/2002/GII.P4-GII.4/Toronto/SK |
| JQ798158 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | Hu/GII/USA/2004/GII.P4-GII.4/5M |
| JX126912 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | Hu/GII/USA/2012/GII.P4-GII.4/Ohio/7 |
| JX445152 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | Hu/GII/CA/2004/GII.P4-GII.4/AlbertaEI131 |
| EF202568 | GII.P4 (Hunter 2004) | Hu/GII/CAN/2005/GII.P4-GII.4/Toronto/SK |
| EU921344 | GII.P4 (Hunter 2004) | Hu/GII/India/2006/GII.P4-GII.4/Pune/PC15 |
| HM802541 | GII.P4 (Hunter 2004) | Hu/GII/HKG/2004/GII.P4-GII.4/CU041213 |
| HM802544 | GII.P4 (Hunter 2004) | Hu/GII/HKG/2005/GII.P4-GII.4/CU051146 |
| HM802545 | GII.P4 (Hunter 2004) | Hu/GII/HKG/2005/GII.P4-GII.4/CU050431 |
| JX445153 | GII.P4 (Hunter 2004) | Hu/GII/CA/2006/GII.P4-GII.4/AlbertaEI142 |
| AB933731 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Hokkaido1 |
| AB933732 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Hokkaido2 |
| AB933740 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Chiba2 |
| AB933742 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Nagano2 |
| AB933746 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Osaka1 |
| AB933747 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Osaka5 |
| AB933755 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2009/GII.P4-GII.4/Saga2 |
| AB933758 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Chiba6 |

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|---------------------------|---|
| AB933761 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Osaka4 |
| AB933763 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Osaka2 |
| AB933764 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Osaka1 |
| AB933767 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/JP/2011/GII.P4-GII.4/Hokkaido3 |
| GQ845367 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/AU/2008/GII.P4-GII.4/Orange/NSW001P |
| GU445325 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/USA/2009/GII.P4-GII.4/New Orleans1805 |
| HF952120 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/UK/2011/GII.P4-GII.4/C00007876 |
| HF952122 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/UK/2011/GII.P4-GII.4/C00007880 |
| HF952123 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/UK/2011/GII.P4-GII.4/C00007881 |
| HF952134 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/UK/2011/GII.P4-GII.4/C00007941 |
| HM748972 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/AUS/2009/GII.P4-GII.4/Teralba/NSW881Z |
| JN400618 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/TW/2009/GII.P4-GII.4/CGMH20 |
| JN400622 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/TW/2010/GII.P4-GII.4/CGMH24 |
| JN400624 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/TW/2010/GII.P4-GII.4/CGMH26 |
| JQ613552 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/AU/2010/GII.P4-GII.4/NSW123B |
| JQ613570 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/AU/2009/GII.P4-GII.4/Rockdale/NSW006D |
| JQ613571 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/AU/2010/GII.P4-GII.4/Miranda/NSW817L |
| JX439817 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/KOR/2010/GII.P4-GII.4/Seoul1282 |
| JX439819 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/KOR/2011/GII.P4-GII.4/Seoul1488 |
| JX445166 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/CA/2010/GII.P4-GII.4/AlbertaEI204 |
| JX445168 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/CA/2011/GII.P4-GII.4/AlbertaEI388 |
| JX448566 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/KOR/2010/GII.P4-GII.4/Seoul1071 |
| JX459904 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/AU/2011/GII.P4-GII.4/Doonside/NSW536I |
| JX846928 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/USA/2011/GII.P4-GII.4/NIHIC9 |
| JX989074 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/CHN/2011/GII.P4-GII.4/GZ2010-L87/Guangzhou |
| KC409240 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/VNM/2010/GII.P4-GII.4/10370 |
| KC409241 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/VNM/2010/GII.P4-GII.4/10405 |
| KC409242 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/VNM/2010/GII.P4-GII.4/10406 |
| KC409301 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/VNM/2010/GII.P4-GII.4/20469 |
| KC409302 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/VNM/2010/GII.P4-GII.4/20477 |
| KC463910 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/USA/2012/GII.P4-GII.4/Ohio/684 |
| KC577174 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/CHN/2011/GII.P4-GII.4/Jiangsu1 |
| KC962462 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/ZAF/2011/GII.P4-GII.4/Empangeni/8491 |
| KF429766 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/USA/2011/GII.P4-GII.4/NIHIC13 |
| KF429777 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/USA/2012/GII.P4-GII.4/NIHIC27.1 |
| KF429788 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/USA/2012/GII.P4-GII.4/NIHIC20 |
| KF509947 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/CA/2011/GII.P4-GII.4/AlbertaEI337 |
| KJ196285 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/TW/2012/GII.P4-GII.4/Taipei/108 |
| KJ407073 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/USA/2012/GII.P4-GII.4/HS292 |
| KJ407075 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/USA/2012/GII.P4-GII.4/HS288 |
| KJ685402 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/BGD/2012/GII.P4-GII.4/BG1C0434 |
| KJ685405 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/BGD/2011/GII.P4-GII.4/BG1C0282 |
| KJ685408 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/BGD/2011/GII.P4-GII.4/BG1C0066 |
| KJ685413 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/BGD/2011/GII.P4-GII.4/BG1C0317 |
| KJ685414 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/BGD/2010/GII.P4-GII.4/BG1C0004 |
| KJ710245 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/ZAF/2011/GII.P4-GII.4/CapeTown/6745 |
| KM198555 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/VNM/2010/GII.P4-GII.4/C2035 |
| KP784691 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/ZAF/2009/GII.P4-GII.4/Johannesburg/4175 |
| KP784692 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/ZAF/2011/GII.P4-GII.4/Johannesburg/7028 |
| KP784693 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/ZAF/2011/GII.P4-GII.4/Empangeni/8501 |
| KP784694 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/ZAF/2012/GII.P4-GII.4/Empangeni/8604 |
| KP784695 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/ZAF/2012/GII.P4-GII.4/Empangeni/9693 |
| KP784698 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/ZAF/2012/GII.P4-GII.4/Johannesburg/BW |
| KY905331 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/AU/2016/GII.P4-GII.4/NSW789Z |
| KY947546 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/USA/2015/GII.P4-GII.4/Titusville7426 |
| MF140641 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/NL/2013/GII.P4-GII.4/E7800009 |
| MF140643 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/NL/2013/GII.P4-GII.4/E1300307 |
| MF140649 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/NL/2010/GII.P4-GII.4/E7800012 |
| MF140669 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/NL/2012/GII.P4-GII.4/E1300296 |

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|---------------------------|---|
| MF140693 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/NL/2011/GII.P4-GII.4/E7800020 |
| MF140694 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/NL/2013/GII.P4-GII.4/E1300280 |
| MF140697 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/NL/2014/GII.P4-GII.4/E1300283 |
| MG002632 | GII.P4 (New Orleans 2009) | Hu/GII/AU/2017/GII.P4-GII.4/BNE3 |
| AY741811 | GII.P4 (US95_96) | Hu/GII/GE/1997/GII.P4-GII.4/Dresden174 |
| KJ407076 | GII.P4 (US95_96) | Hu/GII/USA/2001/GII.P4-GII.4/HS66 |
| AB447432 | GII.P4 (Yerseke 2006a) | Hu/GII/JP/2006/GII.P4-GII.4/Aomoril |
| AB447458 | GII.P4 (Yerseke 2006a) | Hu/GII/JP/2006/GII.P4-GII.4/Saga5 |
| AB541267 | GII.P4 (Yerseke 2006a) | Hu/GII/JP/2008/GII.P4-GII.4/Hokkaido5 |
| KC631815 | GII.P4 (Yerseke 2006a) | Hu/GII/USA/2006/GII.P4-GII.4/MI002 |
| KM245069 | GII.P4 (Yerseke 2006a) | Hu/GII/TW/2006/GII.P4-GII.4/06-AM-11 |
| AB684704 | GII.P4 | Hu/GII/JP/1980/GII.P4-GII.4/52-2/Tokyo |
| AB684705 | GII.P4 | Hu/GII/JP/1980/GII.P4-GII.4/53-1/Tokyo |
| AB985437 | GII.P4 | Hu/GII/JP/1987/GII.P4-GII.4/2-37/Tokyo |
| EF187497 | GII.P4 | Hu/GII/NZL/2006/GII.P4-GII.4/NZ327 |
| FJ537136 | GII.P4 | Hu/GII/US/1988/GII.P4-GII.4/CHDC3967 |
| GQ845368 | GII.P4 | Hu/GII/AUS/2007/GII.P4-GII.4/NSW505G |
| HM635100 | GII.P4 | Hu/GII/KOR/2009/GII.P4-GII.4/Seoul/0654 |
| JN176921 | GII.P4 | Hu/GII/NL/2002/GII.P4/WeertE022 |
| JN176923 | GII.P4 | Hu/GII/NL/2006/GII.P4/Temeuzen070 |
| JN400599 | GII.P4 | Hu/GII/TW/2006/GII.P4-GII.4/CGMH01 |
| JX445154 | GII.P4 | Hu/GII/CA/2006/GII.P4-GII.4/AlbertaEI190 |
| KC597139 | GII.P4 | Hu/GII/GUF/1978/GII.P4-GII.17/C142 |
| KC810031 | GII.P4 | Hu/GII/UK/2010/GII.P4-GII.4/PxE230710 |
| KC962453 | GII.P4 | Hu/GII/ZAF/2010/GII.P4-GII.4/Bushbuckridge/5928 |
| KF429760 | GII.P4 | Hu/GII/USA/2012/GII.P4-GII.4/NIHIC28.4 |
| KY947547 | GII.P4 | Hu/GII/USA/2014/GII.P4-GII.4/Ellsworth 7118 |
| MF140658 | GII.P4 | Hu/GII/NL/2009/GII.P4-GII.4/E1300265 |
| MF140659 | GII.P4 | Hu/GII/NL/2009/GII.P4-GII.4/E1300266 |
| MF140662 | GII.P4 | Hu/GII/NL/2010/GII.P4-GII.4/E1300269 |
| MF140664 | GII.P4 | Hu/GII/NL/2010/GII.P4-GII.4/E7800014 |
| MF140666 | GII.P4 | Hu/GII/NL/2011/GII.P4-GII.4/E1300289 |
| MF140667 | GII.P4 | Hu/GII/NL/2011/GII.P4-GII.4/E1300290 |
| KJ196288 | GII.P5 | Hu/GII/JP/2002/GII.P5-GII.5/Saitama/T52 |
| AB039778 | GII.P6 | Hu/GII/JP/1997/GII.P6-GII.6/Saitama U16 |
| HQ169542 | GII.P6 | Hu/GII/USA/2005/GII.P6-GII.6/186 |
| JX989075 | GII.P6 | Hu/GII/CHN/2011/GII.P6-GII.6/GZ2010-L96 |
| KC576910 | GII.P6 | Hu/GII/SEN/1976/GII.P6-GII.6/S9c |
| KC597146 | GII.P6 | Hu/GII/USA/1975/GII.P6-GII.6/CHDC2685 |
| KY424345 | GII.P6 | Hu/GII/US/1971/GII.P6-GII.6/HenrytonH1 |
| AB039777 | GII.P7 | Hu/GII/JP/1997/GII.P7-GII.6/Saitama U4 |
| EF670650 | GII.P7 | Hu/GII/CHN/2006/GII.P7-GII.14/Shanxi/50106 |
| GQ849131 | GII.P7 | Hu/GII/TH/2002/GII.P7/Mc17 |
| GU017900 | GII.P7 | Hu/GII/JP/2007/GII.P7-GII.14/8434/Maizuru |
| GU017905 | GII.P7 | Hu/GII/JP/2008/GII.P7-GII.14/8560/Maizuru |
| GU930737 | GII.P7 | Hu/GII/USA/1997/GII.P7-GII.6/E99-13646 |
| JX846927 | GII.P7 | Hu/GII/USA/1984/GII.P7-GII.6/CHDC4073 |
| KJ196278 | GII.P7 | Hu/GII/JP/2007/GII.P7-GII.14/Sendai/YG99 |
| KJ196295 | GII.P7 | Hu/GII/JP/2010/GII.P7-GII.7/TAKAsanKimchi |
| KJ407072 | GII.P7 | Hu/GII/USA/2010/GII.P7-GII.6/HS245 |
| KM198498 | GII.P7 | Hu/GII/VNM/2009/GII.P7-GII.6/20088 |
| KM198519 | GII.P7 | Hu/GII/VNM/2009/GII.P7-GII.6/30082 |
| KM198530 | GII.P7 | Hu/GII/VNM/2010/GII.P7-GII.6/20486 |
| KM198531 | GII.P7 | Hu/GII/VNM/2009/GII.P7-GII.6/30116 |
| KM267740 | GII.P7 | Hu/GII/TW/2013/GII.P7-GII.6/Kaohsiung/13-BP-2 |
| KM267741 | GII.P7 | Hu/GII/TW/2013/GII.P7-GII.6/Yilan/13-BT-4 |
| KM267743 | GII.P7 | Hu/GII/TW/2013/GII.P7-GII.6/Kaohsiung/13-BV-1 |
| KM461690 | GII.P7 | Hu/GII/TW/2008/GII.P7-GII.6/08-AG-1 |
| KM461694 | GII.P7 | Hu/GII/TW/2011/GII.P7-GII.6/11-FJ-5 |

太字の株は本研究で遺伝子型が推定された。

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|---------|---|
| KU935739 | GII.P7 | Hu/GII/CHN/2015/GII.P7-GII.6/0907-26 |
| KX158281 | GII.P7 | Hu/GII/CA/2015/GII.P7-GII.6/14-55 |
| KX268709 | GII.P7 | Hu/GII/USA/2014/GII.P7-GII.6/Maryland |
| KX752057 | GII.P7 | Hu/GII/CHN/2009/GII.P7-GII.6/Beijing |
| KY424341 | GII.P7 | Hu/GII/US/2012/GII.P7-GII.6/BethesdaD1 |
| MF140645 | GII.P7 | Hu/GII/NL/2013/GII.P7-GII.7/E1300273 |
| MF140676 | GII.P7 | Hu/GII/NL/2013/GII.P7-GII.6/E1300311 |
| MF140677 | GII.P7 | Hu/GII/NL/2013/GII.P7-GII.6/E1300312 |
| MG557654 | GII.P7 | Hu/GII/ETH/2016/GII.P7-GII.6/P3 |
| AB039780 | GII.P8 | Hu/GII/JP/1998/GII.P8-GII.8/Saitama U25 |
| JX846926 | GII.P8 | Hu/GII/USA/1988/GII.P8-GII.7/CHDC3936 |
| AB044366 | GII.P12 | Hu/GII/JP/1999/GII.P12-GII.12/hiroshima |
| AB220921 | GII.P12 | Hu/GII/JP/2005/GII.P12-GII.4/Chiba/04-1050 |
| AB220922 | GII.P12 | Hu/GII/JP/2005/GII.P12-GII.4/Sakai/04-179 |
| AB447448 | GII.P12 | Hu/GII/JP/2006/GII.P12-GII.4/Sakai2 |
| AF504671 | GII.P12 | Hu/GII/VNM/2000/GII.P12-GII.10/Vietnam 026 |
| GU980585 | GII.P12 | Hu/GII/KOR/2006/GII.P12-GII.3/CBNU1 |
| GU991355 | GII.P12 | Hu/GII/CHN/2009/GII.P12-GII.3/Shanghai/SH312 |
| HM802546 | GII.P12 | Hu/GII/HKG/2004/GII.P12-GII.4/CU041206 |
| HM802547 | GII.P12 | Hu/GII/HKG/2004/GII.P12-GII.4/CU041225 |
| HM802548 | GII.P12 | Hu/GII/HKG/2005/GII.P12-GII.4/CU050128 |
| HM802550 | GII.P12 | Hu/GII/HKG/2005/GII.P12-GII.4/CU050152 |
| HM802553 | GII.P12 | Hu/GII/HKG/2005/GII.P12-GII.4/CU051013 |
| HM802555 | GII.P12 | Hu/GII/HKG/2005/GII.P12-GII.4/CU050130 |
| KF306213 | GII.P12 | Hu/GII/CHN/2013/GII.P12-GII.3/Jingzhou/2013402 |
| KJ196276 | GII.P12 | Hu/GII/JP/2002/GII.P12-GII.13/Saitama/T80 |
| KJ196282 | GII.P12 | Hu/GII/JP/2001/GII.P12-GII.12/Saitama/T15 |
| KJ196294 | GII.P12 | Hu/GII/JP/2000/GII.P12-GII.12/Saitama/KU16 |
| KY348697 | GII.P12 | Hu/GII/CHN/2013/GII.P12-GII.3/Guangzhou/GZ2013-L20 |
| KY905334 | GII.P12 | Hu/GII/AU/2016/GII.P12-GII.3/QLDB207 |
| LC209435 | GII.P12 | Hu/GII/JP/2004/GII.P12-GII.2/Tochigi-92 |
| KJ196290 | GII.P15 | Hu/GII/JP/2007/GII.P15-GII.15/Sapporo/HK299 |
| KU954108 | GII.P15 | Hu/GII/TW/2016/GII.P15-GII.15/Taoyuan/D005 |
| KF895841 | GII.P16 | Hu/GII/RUS/2012/GII.P16-GII.3/Smolensk/S12-31 |
| KF944110 | GII.P16 | Hu/GII/RUS/2011/GII.P16-GII.3/Novosibirsk/Nsk-N1659 |
| KJ145322 | GII.P16 | Hu/GII/TW/2013/GII.P16-GII.13/13-BA-1 |
| KJ196286 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2002/GII.P16-GII.17/Saitama/T87 |
| KJ407074 | GII.P16 | Hu/GII/USA/2011/GII.P16-GII.2/HS255 |
| KT779557 | GII.P16 | Hu/GII/RUS/2012/GII.P16-GII.3/Omsk/O1370 |
| KX907727 | GII.P16 | Hu/GII/USA/2015/GII.P16-GII.4/CA3477 |
| KY421121 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16-GII.2/JS1208 |
| KY771081 | GII.P16 | Hu/GII/HK/2016/GII.P16-GII.2/CUHK-NS-1082 |
| KY865306 | GII.P16 | Hu/GII/USA/2016/GII.P16-GII.2/Santa Rosa1764 |
| KY865307 | GII.P16 | Hu/GII/USA/2016/GII.P16-GII.2/Nashville 2122 |
| KY887597 | GII.P16 | Hu/GII/UK/2016/GII.P16-GII.3/NOR-2604 |
| KY887602 | GII.P16 | Hu/GII/UK/2015/GII.P16-GII.4/NOR-2516 |
| KY887604 | GII.P16 | Hu/GII/UK/2015/GII.P16-GII.4/NOR-2518 |
| KY887605 | GII.P16 | Hu/GII/UK/2015/GII.P16-GII.4/NOR-2520 |
| KY905335 | GII.P16 | Hu/GII/AU/2016/GII.P16-GII.4/QLDB309 |
| KY905337 | GII.P16 | Hu/GII/AU/2016/GII.P16-GII.2/Brisbane/QLDB512 |
| KY947548 | GII.P16 | Hu/GII/USA/2016/GII.P16-GII.13/Carlsbad 4246 |
| KY947549 | GII.P16 | Hu/GII/USA/2016/GII.P16-GII.4/CS4243 |
| LC145789 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2012/GII.P16-GII.2/Fukui1 |
| LC145795 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2012/GII.P16-GII.2/Hiroshimacy1 |
| LC145803 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2014/GII.P16-GII.2/Osaka5 |
| LC175468 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2016/GII.P16-GII.4/Kawasaki194 |
| LC209445 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2012/GII.P16-GII.2/Saitama-122 |
| LC209446 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2012/GII.P16-GII.2/Saitama-121 |

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|---------|--|
| LC209454 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2010/GII.P16-GII.2/Osaka-019 |
| LC209459 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2010/GII.P16-GII.2/Kanagawa-51 |
| LC209461 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2009/GII.P16-GII.2/Kanagawa-49 |
| LC209466 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2012/GII.P16-GII.2/Hokkaido-18 |
| LC209477 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2013/GII.P16-GII.2/Ehime-6 |
| LC209480 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2010/GII.P16-GII.2/Ehime-44 |
| LC213889 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2016/GII.P16-GII.2/Ibaraki290 |
| LC213892 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2016/GII.P16-GII.2/Ibaraki374 |
| LC213896 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2016/GII.P16-GII.2/Ibaraki518 |
| LC213898 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2016/GII.P16-GII.2/Ibaraki602 |
| LC213899 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2016/GII.P16-GII.2/Ibaraki607 |
| LC213900 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2016/GII.P16-GII.2/Ibaraki636 |
| LC213901 | GII.P16 | Hu/GII/JP/2016/GII.P16-GII.2/Ibaraki658 |
| MF167650 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/JSCZ201703-19 |
| MF167652 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/JSWX201703-10 |
| MG002630 | GII.P16 | Hu/GII/AU/2017/GII.P16-GII.4/BNE1 |
| MG002631 | GII.P16 | Hu/GII/AU/2017/GII.P16-GII.4/BNE2 |
| MG002633 | GII.P16 | Hu/GII/AU/2017/GII.P16-GII.4/BNE4 |
| MG572182 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.1/SDJN170450 |
| MG745987 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/GZ78 |
| MG745990 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/GZ1528 |
| MG745994 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/GZ2113 |
| MG745999 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16-GII.2/GZ28626 |
| MG746003 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16-GII.2/FJ16235606 |
| MG746008 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16-GII.2/CQ031 |
| MG746009 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16-GII.2/CQ035 |
| MG746011 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/GX170034-1 |
| MG746016 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16-GII.2/HNCD2701 |
| MG746024 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/HNLD01 |
| MG746025 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/LNDL00401 |
| MG746026 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/LNLY502 |
| MG746027 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16-GII.2/CQ1 |
| MG746031 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/LNSY3 |
| MG746034 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/SZ127 |
| MG746038 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16-GII.2/SZ325 |
| MG746040 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16-GII.2/BJHD1608Y123 |
| MG746043 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/BJFT463 |
| MG746044 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16-GII.2/BJFT640 |
| MG746226 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16/BJHDG5 |
| MG746263 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16/SZ264 |
| MG746265 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16/SZ285 |
| MG746270 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16/SZ308 |
| MG746299 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16/GZ28486 |
| MG746307 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16/GZ28627 |
| MG746313 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2016/GII.P16/CQ22 |
| MG746372 | GII.P16 | Hu/GII/CHN/2017/GII.P16/BJFT530 |
| KT780416 | GII.P17 | Hu/GII/HKG/2015/GII.P17-GII.17/CUHK-NS-657 |
| KT970375 | GII.P17 | Hu/GII/CHN/2015/GII.P17-GII.17/Guangzhou/GZ2015-L340 |
| KU557788 | GII.P17 | Hu/GII/CHN/2013/GII.P17-GII.17/2238/GD-JM/2013-08-30 |
| KX356908 | GII.P17 | Hu/GII/CHN/2015/GII.P17-GII.17/KM1509 |
| KY905332 | GII.P17 | Hu/GII/AU/2015/GII.P17-GII.17/NSW543Q |
| LC037415 | GII.P17 | Hu/GII/JP/2015/GII.P17-GII.17/Kawasaki308 |
| LC043167 | GII.P17 | Hu/GII/JP/2013/GII.P17-GII.17/Saitama5203 |
| EU424333 | GII.P20 | Hu/GII/DE/2005/GII.P20-GII.20/Leverkusen267 |
| AB242256 | GII.P21 | Hu/GII/JP/2003/GII.P21-GII.3/Saga/5424/03 |
| AY845056 | GII.P21 | Hu/GII/AU/2002/GII.P21-GII.3/C14 |
| AY919139 | GII.P21 | Hu/GII/AU/2003/GII.P21-GII.1/Picton |
| EU019230 | GII.P21 | Hu/GII/IN/2006/GII.P21-GII.21/Ahm/PC03 |

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|---------|--|
| EU921389 | GII.P21 | Hu/GII/IN/2007/GII.P21-GII.3/Pune/PC52 |
| JN176926 | GII.P21 | Hu/GII/NL/2006/GII.P21/Nieuwegein004 |
| KJ145323 | GII.P21 | Hu/GII/TW/2013/GII.P21-GII.3/13-BG-1 |
| KJ196284 | GII.P21 | Hu/GII/JP/2007/GII.P21-GII.21/Kawasaki/YO284 |
| KM198484 | GII.P21 | Hu/GII/VNM/2009/GII.P21-GII.3/30212 |
| KM198509 | GII.P21 | Hu/GII/VNM/2010/GII.P21-GII.3/20479 |
| KM198528 | GII.P21 | Hu/GII/VNM/2011/GII.P21-GII.3/C2H-25 |
| KM198563 | GII.P21 | Hu/GII/VNM/2010/GII.P21-GII.3/C2365 |
| KX079488 | GII.P21 | Hu/GII/KOR/2015/GII.P21-GII.21/JW |
| MF140685 | GII.P21 | Hu/GII/NL/2011/GII.P21-GII.3/Rotterdam/E1300323 |
| DQ366347 | GII.P22 | Hu/GII/JP/2004/GII.P22-GII.2/OsakaNI |
| KJ196277 | GII.P22 | Hu/GII/JP/2001/GII.P22-GII.5/Saitama/T49 |
| KM386679 | GII.P22 | Hu/GII/TW/2007/GII.P22-GII.5/07-AC-1 |
| KM386681 | GII.P22 | Hu/GII/TW/2011/GII.P22-GII.5/11-FM-1 |
| MG495082 | GII.P22 | Hu/GII/BD/2012/GII.P22-GII.22/Dhaka1940 |
| MG495083 | GII.P22 | Hu/GII/BD/2012/GII.P22-GII.25/Dhaka1928 |
| KR232647 | GII.P23 | Hu/GII/EC/2011/GII.P23-GII.23/Quininde1906 |
| KY496328 | GII.P23 | Hu/GII/PE/2010/GII.P23-GII.23/PE1848 |
| MG495080 | GII.P23 | Hu/GII/PE/2011/GII.P23-GII.23/Loreto6422 |
| MG551869 | GII.P23 | Hu/GII/GT/2012/GII.P23-GII.23/GuatemalaCity3872 |
| KY225989 | GII.P24 | Hu/GII/PE/2013/GII.P24-GII.24/Loreto1972 |
| MG495084 | GII.P24 | Hu/GII/US/2013/GII.P24-GII.24/EdenPrairie5457 |
| AY134748 | GII.Pc | Hu/GII/US/1976/GII.Pc-GII.2/Snow Mountain |
| JX846925 | GII.Pc | Hu/GII/MYS/1978/GII.Pc-GII.2/KL109 |
| KC597138 | GII.Pc | Hu/GII/USA/1975/GII.Pc-GII.2/CHDC2596 |
| KF429769 | GII.Pc | Hu/GII/USA/1975/GII.Pc-GII.2/SnowMountRS |
| AB541323 | GII.Pe | Hu/GII/JP/2007/GII.Pe-GII.4/Osaka3 |
| GQ845369 | GII.Pe | Hu/GII/AU/2008/GII.Pe-GII.4/Amidale/NSW3901 |
| JX459907 | GII.Pe | Hu/GII/AU/2012/GII.Pe-GII.4/Woonona/NSW3309 |
| JX459908 | GII.Pe | Hu/GII/AU/2012/GII.Pe-GII.4/Sydney/NSW0514 |
| KC517362 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2012/GII.Pe-GII.4/Taoyuan/CGMH52 |
| KC517377 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2012/GII.Pe-GII.4/Taoyuan/CGMH67 |
| KC517378 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2012/GII.Pe-GII.4/New Taipei/CGMH68 |
| KC577175 | GII.Pe | Hu/GII/CHN/2012/GII.Pe-GII.4/Jiangsu2 |
| KF145148 | GII.Pe | Hu/GII/JPN/2012/GII.Pe-GII.4/JP10909 |
| KF306214 | GII.Pe | Hu/GII/CHN/2013/GII.Pe-GII.4/Jingzhou/2013403 |
| KF509946 | GII.Pe | Hu/GII/CA/2012/GII.Pe-GII.4/AlbertaEI063 |
| KJ685406 | GII.Pe | Hu/GII/BGD/2012/GII.Pe-GII.4/BG1C0391 |
| KJ955493 | GII.Pe | Hu/GII/CHN/2012/GII.Pe-GII.4/Nanshan/OB/12 |
| KP784696 | GII.Pe | Hu/GII/ZAF/2012/GII.Pe-GII.4/CapeTown/9772 |
| KT202794 | GII.Pe | Hu/GII/CHN/2014/GII.Pe-GII.4/Guangzhou/GZ2014-L106 |
| KT202797 | GII.Pe | Hu/GII/CHN/2014/GII.Pe-GII.4/Guangzhou/GZ2014-L295 |
| KT239579 | GII.Pe | Hu/GII/AU/2013/GII.Pe-GII.4/NSW028D |
| KT589391 | GII.Pe | Hu/GII/HKG/2015/GII.Pe-GII.17/CUHK-NS-682 |
| KU311158 | GII.Pe | Hu/GII/CA/2014/GII.Pe-GII.4/AlbertaEI350 |
| KU678204 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2016/GII.Pe-GII.4/16-C-2 |
| KX158283 | GII.Pe | Hu/GII/CA/2015/GII.Pe-GII.4/15-58 |
| KX657728 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2016/GII.Pe-GII.4/16-CK-1 |
| KX657731 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2016/GII.Pe-GII.4/16-FN-1 |
| KX657736 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2016/GII.Pe-GII.4/D015 |
| KY421039 | GII.Pe | Hu/GII/USA/2015/GII.Pe-GII.4/Sydney Variant 2015 |
| KY424328 | GII.Pe | Hu/GII/US/2012/GII.Pe-GII.4/RockvilleD1 |
| KY486271 | GII.Pe | Hu/GII/USA/2013/GII.Pe-GII.4-Sydney |
| KY488570 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2014/GII.Pe-GII.4/D058 |
| KY488572 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2014/GII.Pe-GII.4/D268 |
| KY488573 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2014/GII.Pe-GII.4/D088 |
| KY488574 | GII.Pe | Hu/GII/TW/2014/GII.Pe-GII.4/D143 |
| KY496327 | GII.Pe | Hu/GII/USA/2012/GII.Pe-GII.4/WI2138 |
| KY905333 | GII.Pe | Hu/GII/AU/2016/GII.Pe-GII.4/QLDB101 |

補足表 S1. 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|---------------|--|
| LC066046 | GII.Pe | Hu/GII/JP/2015/GII.Pe-GII.4/Osaka/OSF78 POL |
| LC209439 | GII.Pe | Hu/GII/JP/2014/GII.Pe-GII.2/Saitama-127 |
| MF140637 | GII.Pe | Hu/GII/NL/2013/GII.Pe-GII.4/Rotterdam/E1300285 |
| MF140674 | GII.Pe | Hu/GII/NL/2013/GII.Pe-GII.4/Rotterdam/E1300308 |
| MG557655 | GII.Pe | Hu/GII/ETH/2016/GII.Pe-GII.10/P4 |
| MF405169 | GII.Pf | Hu/GII/US/1971/GII.Pf-GII.2/HenrytonSP17 |
| GQ845370 | GII.Pg | Hu/GII/AU/2008/GII.Pg-GII.12/StGeorge/NSW199U |
| HQ664990 | GII.Pg | Hu/GII/USA/2010/GII.Pg-GII.12/HS206 |
| JX846924 | GII.Pg | Hu/GII/HKG/1978/GII.Pg-GII.3/HK71 |
| KC597144 | GII.Pg | Hu/GII/HKG/1977/GII.Pg-GII.3/HK46 |
| KC597145 | GII.Pg | Hu/GII/USA/2010/GII.Pg-GII.12/NIHIC6 |
| KC962458 | GII.Pg | Hu/GII/ZA/2010/GII.Pg-GII.3/Bushbuckridge6387 |
| KM198503 | GII.Pg | Hu/GII/VNM/2010/GII.Pg-GII.12/C2033 |
| KY442319 | GII.Pg | Hu/GII/US/1972/GII.Pg-GII.3/ShippensburgB24 |
| MF668937 | GII.Pg | Hu/GII/IDN/2015/GII.Pg-GII.1/ITD11-3 |
| KC576911 | GII.Pj | Hu/GII/CAF/1977/GII.Pj/B17 |
| KJ194507 | GII.Pm | Hu/GII/NL/1995/GII.Pm-GII.1/Amsterdam/3 |

太字の株は本研究で遺伝子型が推定された。

補足表 S2. NoV GII の *RdRp* 遺伝子の進化速度の多重比較の系統解析

| | GII全体 | GII.P4 | GII.P7 | GII.P12 | GII.P16 | GII.P21 | GII.Pe |
|----------------|--------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| GII全体 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 |
| GII.P4 | *** | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 | 6.7E-7 | < 2E-16 |
| GII.P7 | *** | *** | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 |
| GII.P12 | *** | *** | *** | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 |
| GII.P16 | *** | *** | *** | *** | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 |
| GII.P21 | *** | *** | *** | *** | *** | < 2E-16 | < 2E-16 |
| GII.Pe | *** | *** | *** | *** | *** | *** | *** |

p-値と有意差は上側と下側に示す。*** $p < 0.001$

補足表 S3. NoV GII の RdRp 遺伝子の系統間距離の多重比較の系統解析

| | GII.P4 | GII.P7 | GII.P12 | GII.P16 | GII.P21 | GII.Pe |
|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| GII.P4 | | <2E-16 | 1.8E-15 | <2E-16 | 3.6E-11 | <2E-16 |
| GII.P7 | *** | | <2E-16 | <2E-16 | <2E-16 | <2E-16 |
| GII.P12 | *** | *** | | 2.8E-2 | 5.9E-1 | 1.2E-15 |
| GII.P16 | *** | *** | * | | 2.7E-2 | <2E-16 |
| GII.P21 | *** | *** | *** | * | | 2.7E-13 |
| GII.Pe | *** | *** | *** | *** | *** | |

p-値と有意差は上側と下側のそれぞれに示す。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

補足表 S4 NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| Lineage | Genotype | Accession No. | 2 | 3 | 4 | 5 | 15 | 16 | 18 | 33 | 34 | 35 | 49 | 54 | 55 | 60 | 65 | 69 | 72 | 76 | 77 | 79 | 81 | 82 | 84 | 85 | 88 |
|---------|----------|---------------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | GII.P8 | AB039780 | G | E | D | H | A | P | K | P | D | S | K | E | K | Q | D | P | E | K | P | R | S | V | E | E | K |
| | GII.P6 | AB039778 | N | S | L | G | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | T | . | . | . | . |
| | GII.P7 | AB039777 | . | . | N | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | A | . | . | . | . |
| | GII.P15 | KU954108 | G | D | K | L | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | E | . | . | . | . | K | N | . | D | . | . |
| | GII.P20 | EU424333 | . | D | . | S | V | . | . | E | . | . | . | . | . | H | D | . | . | . | . | N | T | . | E | . | . |
| | GII.P1 | U07611 | . | . | . | G | P | S | T | P | . | K | S | Q | . | . | . | . | . | . | . | Q | K | S | . | A | . |
| 2 | GII.P2 | DQ456824 | . | N | . | . | . | . | N | . | . | . | . | G | . | . | . | . | . | . | P | . | . | . | . | . | |
| | GII.P3 | KJ194500 | . | G | . | . | . | . | N | A | . | . | . | . | S | . | . | . | . | . | . | N | . | . | S | . | |
| | GII.P4 | AB541272 | . | N | . | . | . | . | S | T | . | . | . | . | P | . | R | . | . | . | K | . | . | . | A | . | |
| | GII.P5 | KJ196288 | . | D | . | . | . | . | G | N | T | . | R | . | . | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | Q | |
| | GII.P12 | AB220922 | . | S | . | . | . | . | S | T | A | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | K | |
| | GII.P16 | KJ196286 | . | N | . | . | . | . | G | N | T | . | R | . | . | . | . | . | . | . | . | . | N | . | . | Q | |
| | GII.P17 | LC037415 | . | . | . | . | . | . | N | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | N | . | . | S | K | |
| | GII.P21 | AY919139 | . | . | . | . | . | . | . | T | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | K | S | . | A | . | |
| | GII.Pc | AY134748 | . | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.Pe | JX459907 | . | S | . | . | . | . | S | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | R | N | . | . | . | |
| | GII.Pf | MF405169 | . | N | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . | D | . | |
| | GII.Pg | GQ845370 | . | N | . | . | . | . | N | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | K | . | E | . | . | |
| | GII.Pj | KC576911 | . | D | . | . | . | . | S | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.Pn | KJ194507 | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | Q | R | N | . | . | R |
| 3 | GII.P22 | KJ196277 | G | . | . | H | . | . | N | A | . | . | . | . | E | . | A | . | . | . | P | . | A | I | . | E | |
| | GII.P23 | MG495080 | . | . | . | . | . | . | N | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . | |
| | GII.P24 | KY225989 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | I | . | . | |

負の選択部位は緑に着色した。

補足表 S4 NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| Lineage | Genotype | Accession No. | 90 | 91 | 94 | 97 | 98 | 99 | 101 | 102 | 103 | 105 | 106 | 107 | 121 | 125 | 126 | 129 | 130 | 132 | 134 | 135 | 137 | 139 | 151 | 153 | 154 |
|---------|----------|---------------|----------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | GII.P8 | AB039780 | V | M | L | T | I | E | A | K | P | T | Y | S | S | V | R | E | H | N | E | S | T | P | Y | E | G |
| | GII.P6 | AB039778 | . | . | . | . | D | . | . | . | . | . | . | . | I | . | R | D | . | . | . | . | . | . | . | Q | A |
| | GII.P7 | AB039777 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P15 | KU954108 | . | . | . | . | N | . | . | . | . | S | . | . | . | L | R | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P20 | EU424333 | . | . | . | . | D | . | . | . | . | T | . | . | . | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P1 | U07611 | I | I | . | . | . | . | P | Q | K | S | F | . | H | I | R | . | C | . | . | . | . | K | F | E | G |
| 2 | GII.P2 | DQ456824 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | Y | . | Y | V | . | E | H | . | E | . | . | . | . | . | |
| | GII.P3 | KJ194500 | . | . | . | V | . | . | . | . | . | . | . | . | H | . | . | D | Y | S | . | . | . | . | Y | . | |
| | GII.P4 | AB541272 | . | . | . | T | . | . | . | E | . | . | F | . | . | M | . | . | C | N | . | . | . | . | F | . | |
| | GII.P5 | KJ196288 | . | . | . | . | L | . | . | Q | . | T | Y | . | . | T | . | E | F | . | . | T | . | . | . | . | |
| | GII.P12 | AB220922 | . | V | . | . | I | . | . | . | . | S | F | . | . | M | . | D | C | . | . | S | . | . | . | . | |
| | GII.P16 | KJ196286 | . | I | . | . | L | . | . | . | . | T | Y | . | . | V | . | E | F | . | . | T | V | . | . | . | |
| | GII.P17 | LC037415 | . | . | . | . | I | . | . | . | . | S | . | . | Y | . | . | D | Y | S | . | S | T | . | Y | . | |
| | GII.P21 | AY919139 | . | . | I | . | . | . | . | . | . | T | . | . | . | M | . | E | C | N | . | T | . | . | . | . | . |
| | GII.Pc | AY134748 | . | . | L | . | . | . | . | . | . | S | F | . | S | H | I | . | D | . | . | S | . | . | . | . | . |
| | GII.Pe | JX459907 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | A | . | M | . | . | . | . | . | . | . | . | F | . |
| | GII.Pf | MF405169 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | T | Y | . | F | V | . | E | H | . | . | T | . | . | . | . | . |
| | GII.Pg | GQ845370 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | F | . | Y | . | . | . | . | . | . | S | . | . | . | . | . |
| | GII.Pj | KC576911 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . | . | H | I | . | D | C | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.Pn | KJ194507 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | D | . | . | Y | . | . |
| | 3 | GII.P22 | KJ196277 | . | C | . | I | . | . | . | . | . | S | Y | . | . | M | K | V | N | . | E | . | V | F | Q | . |
| | | GII.P23 | MG495080 | . | . | . | T | . | E | . | . | . | . | . | . | . | K | . | D | . | . | . | . | . | . | Y | . |
| GII.P24 | | KY225989 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | F | . | . |
| | | | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

負の選択部位は緑に着色した。

補足表 S4 NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| Lineage | Genotype | Accession No. | 156 | 157 | 158 | 160 | 163 | 173 | 175 | 177 | 178 | 189 | 190 | 193 | 198 | 203 | 204 | 205 | 206 | 208 | 209 | 211 | 212 | 215 | 221 | 227 | 228 |
|---------|----------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | GII.P8 | AB039780 | H | M | N | M | A | D | I | K | K | L | G | L | A | L | D | S | M | E | S | I | S | C | I | L | I |
| | GII.P6 | AB039778 | . | . | Q | V | . | . | . | . | . | . | . | V | . | M | . | . | . | A | . | . | A | . | M | I | . |
| | GII.P7 | AB039777 | . | V | . | . | . | . | . | . | . | . | . | I | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P15 | KU954108 | . | M | S | . | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . | . | . | . | E | . | V | M | . | . | . | . |
| | GII.P20 | EU424333 | . | V | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | L | . | . | . | . | . | . | . | A | . | . | . |
| | GII.P1 | U07611 | N | M | T | . | G | . | . | . | G | . | . | A | I | . | M | . | E | L | A | H | . | T | V | . | . |
| 2 | GII.P2 | DQ456824 | H | . | . | . | A | E | V | . | . | . | . | V | S | . | . | . | . | . | . | . | . | I | . | V | |
| | GII.P3 | KJ194500 | . | . | P | . | . | D | I | . | . | . | S | I | A | . | . | . | . | . | N | I | . | V | . | I | |
| | GII.P4 | AB541272 | N | . | T | . | . | . | . | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | H | V | . | I | . | . | |
| | GII.P5 | KJ196288 | H | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | V | . | . | E | . | M | . | . | I | S | V | . | . | |
| | GII.P12 | AB220922 | N | . | . | . | G | . | . | . | . | . | A | I | . | . | . | . | L | . | . | V | T | . | . | . | |
| | GII.P16 | KJ196286 | H | . | . | . | A | . | . | . | . | . | S | . | . | . | D | . | M | . | . | I | S | . | . | . | |
| | GII.P17 | LC037415 | . | . | Q | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | F | . | N | T | I | . | . | |
| | GII.P21 | AY919139 | N | . | T | . | G | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | L | . | H | V | . | V | . | . |
| | GII.Pc | AY134748 | . | . | . | . | . | . | . | . | Q | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.Pe | JX459907 | . | . | . | . | . | . | . | V | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.Pf | MF405169 | H | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | V | S | . | . | . | . | S | . | . | . | I | . | V | |
| | GII.Pg | GQ845370 | . | . | . | . | G | . | I | . | . | . | . | I | A | . | . | . | . | A | . | . | . | . | . | I | |
| | GII.Pj | KC576911 | S | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . |
| | GII.Pm | KJ194507 | N | . | . | . | . | E | . | . | T | . | . | . | . | . | E | . | . | . | . | . | . | . | I | . | . |
| 3 | GII.P22 | KJ196277 | H | . | Q | . | A | S | . | E | K | V | G | . | . | D | . | M | . | N | . | N | . | . | . | . | |
| | GII.P23 | MG495080 | . | . | . | G | . | . | . | T | L | . | S | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . | |
| | GII.P24 | KY225989 | . | . | . | . | . | . | . | . | N | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | R | . | . | . | |

負の選択部位は緑に着色した。

補足表 S4 NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| Lineage | Genotype | Accession No. | 230 | 231 | 233 | 234 | 235 | 236 | 237 | 238 | 239 | 240 | 241 | 244 | 245 | 247 | 250 | 256 | 259 | 260 | 261 | 264 | 265 | 267 | 270 | 272 | 274 | 276 | 281 | 284 | 285 | 291 | 292 | | | | |
|---------|----------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|---|---|
| 1 | GILP8 | AB039780 | E | K | S | K | Y | T | Y | A | V | S | M | E | V | K | F | A | E | A | V | A | A | A | R | L | V | I | | | | | | | | | |
| | GILP6 | AB039778 | D | . | . | . | R | . | R | S | I | . | . | . | R | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | Q | . | . | . | . | . | . | . | . | | | |
| | GILP7 | AB039777 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP15 | KU954108 | . | . | A | . | . | K | . | . | . | . | . | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | V | | |
| | GILP20 | EU424333 | . | . | S | . | . | R | F | C | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | I | | |
| 2 | GILP1 | U07611 | E | . | . | R | . | K | Y | A | V | . | L | . | I | . | P | H | . | . | . | . | S | V | M | K | . | . | . | . | . | . | . | . | | | |
| | GILP2 | DQ456824 | . | . | . | . | R | . | R | . | . | M | . | . | . | A | Q | . | . | I | . | . | . | . | . | V | . | . | . | . | . | . | . | . | | | |
| | GILP3 | KJ194500 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | L | . | . | R | . | . | . | . | . | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP4 | AB541272 | . | R | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | K | P | H | . | . | V | . | . | S | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP5 | KJ196288 | . | K | . | . | K | . | . | . | . | M | . | . | R | A | Q | S | K | . | . | . | A | . | . | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP12 | AB220922 | . | R | . | . | . | . | . | . | . | L | . | . | K | P | H | A | . | . | . | . | S | . | . | M | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP16 | KJ196286 | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | R | A | Q | . | . | T | . | . | A | . | . | V | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP17 | LC037415 | . | . | . | . | R | . | . | . | . | E | . | . | . | . | . | . | . | I | . | . | S | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP21 | AY919139 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | V | M | . | . | K | S | H | . | V | . | . | . | . | . | M | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILPc | AY134748 | . | . | . | . | F | S | . | . | A | L | . | . | . | . | P | . | . | I | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GILPe | JX459907 | . | . | . | . | Y | R | . | D | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . | . | . | Q | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GILPf | MF405169 | . | . | . | . | . | . | . | . | A | . | M | . | . | . | A | Q | . | V | . | . | . | . | . | V | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GILPg | GQ845370 | . | . | . | . | . | T | . | . | . | L | . | . | . | . | P | H | . | I | . | . | . | . | . | M | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GILPj | KC576911 | . | R | . | . | . | R | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GILPm | KJ194507 | . | . | . | . | . | K | . | . | I | . | . | . | . | . | S | . | . | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| 3 | GILP22 | KJ196277 | . | K | . | K | . | . | . | H | G | . | . | R | A | E | . | I | S | A | . | . | . | . | V | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP23 | MG495080 | . | . | . | . | R | C | V | . | D | . | . | . | Y | . | . | . | . | . | . | A | S | . | . | M | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GILP24 | KY225989 | . | . | . | . | . | . | Y | . | E | . | . | . | F | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

負の選択部位は緑に着色した。

補足表 S4 NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| Lineage | Genotype | Accession No. | 293 | 294 | 295 | 312 | 313 | 316 | 319 | 321 | 322 | 324 | 325 | 326 | 328 | 330 | 331 | 332 | 334 | 335 | 337 | 338 | 352 | 356 | 360 | 363 | 368 |
|---------|----------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | GILP8 | AB039780 | S | V | Q | A | I | L | S | M | S | V | S | G | S | E | V | V | A | N | C | F | N | E | R | R | V |
| | GILP6 | AB039778 | . | . | . | . | . | . | . | . | A | . | . | . | . | D | . | . | . | H | . | . | . | S | Q | . | . |
| | GILP7 | AB039777 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | M | . | . | . |
| | GILP15 | KU954108 | . | . | . | . | . | I | . | . | . | . | . | . | . | . | . | I | . | . | . | . | . | A | L | . | . |
| | GILP20 | EU424333 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | E | . | . | . | N | . | . | . | . | Q | . | . |
| | GILP1 | U07611 | . | I | N | T | L | L | C | L | S | . | T | D | . | D | I | . | . | . | L | . | K | E | A | K | K |
| 2 | GILP2 | DQ456824 | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . | . | . | . | G | R | . | . |
| | GILP3 | KJ194500 | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | G | G | . | G | . | I | . | . | M | Y | . | . | A | K | R |
| | GILP4 | AB541272 | S | . | . | . | . | . | . | . | . | . | N | S | . | . | T | . | . | . | L | F | . | . | G | R | K |
| | GILP5 | KJ196288 | . | . | . | T | . | . | . | . | . | T | . | . | . | . | I | . | . | . | M | . | . | . | T | . | . |
| | GILP12 | AB220922 | . | . | . | A | . | . | . | . | . | V | . | . | . | . | . | . | . | . | L | . | . | . | A | K | . |
| | GILP16 | KJ196286 | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . | M | . | . | . | T | R | . |
| | GILP17 | LC037415 | A | . | . | A | . | . | . | . | . | . | G | G | . | G | . | I | . | . | . | Y | . | . | A | K | . |
| | GILP21 | AY919139 | S | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | D | S | . | . | . | . | . | L | F | . | . | T | . | . |
| | GILPc | AY134748 | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | N | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | A | . | . |
| | GILPe | IX459907 | S | . | S | . | . | . | . | . | . | . | . | D | S | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| 3 | GILPf | MF405169 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . | . | . | . | G | E | . | . |
| | GILPg | GQ845370 | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | I | . | . | . | . | . | E | A | . | . |
| | GILPj | KC576911 | . | . | . | N | . | . | . | . | . | . | . | N | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GILPn | KJ194507 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | D | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | R | . |
| GILP22 | KJ196277 | T | . | . | S | . | I | . | I | . | I | S | G | . | . | . | V | V | T | . | C | . | . | M | N | K | I |
| GILP23 | MG495080 | . | . | . | A | . | L | . | M | . | V | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | Q | D | R | . |
| GILP24 | KY225989 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | I | . | . | . | . | . | . | . | K | . |

負の選択部位は緑に着色した。

補足表 S4 NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| Lineage | Genotype | Accession No. | 380 | 381 | 382 | 383 | 384 | 386 | 394 | 395 | 396 | 400 | 403 | 405 | 407 | 408 | 409 | 412 | 415 | 416 | 419 | 421 | 424 | 425 | 427 | 429 | 431 |
|---------|----------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | GII.P8 | AB039780 | V | I | T | Q | D | N | T | I | V | A | F | K | D | R | D | L | L | Y | R | P | E | N | F | S | I |
| | GII.P6 | AB039778 | . | . | . | E | . | T | S | . | A | . | . | . | . | Q | . | . | . | . | . | . | . | . | Y | . | V |
| | GII.P7 | AB039777 | . | . | . | . | N | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P15 | KU954108 | . | . | . | . | D | H | H | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | C | . |
| | GII.P20 | EU424333 | . | . | . | . | N | . | T | V | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . |
| 2 | GII.P1 | U07611 | I | . | S | . | D | D | . | . | . | . | . | E | . | S | . | M | . | . | . | . | D | S | T | I | |
| | GII.P2 | DQ456824 | . | . | . | . | N | . | . | . | . | . | . | D | . | . | . | L | . | K | . | . | . | . | F | S | . |
| | GII.P3 | KJ194500 | V | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | E | . | . | . | . | . | R | . | . | . | . | S | T | . |
| | GII.P4 | AB541272 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | M | . | . | S | . | . | . | . | . |
| | GII.P5 | KJ196288 | I | . | . | . | . | D | . | . | S | . | . | D | . | . | . | . | . | . | . | P | . | . | . | . | . |
| | GII.P12 | AB220922 | V | . | . | . | . | N | . | . | T | . | . | E | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . |
| | GII.P16 | KJ196286 | I | . | . | . | . | . | . | . | S | . | . | D | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P17 | LC037415 | V | . | . | . | . | . | . | . | T | . | . | . | . | . | N | . | L | . | . | . | . | . | . | S | . |
| | GII.P21 | AY919139 | I | . | . | . | . | . | D | . | . | . | . | . | . | . | S | . | M | . | . | . | . | . | F | . | . |
| | GII.Pc | AY134748 | . | . | . | . | . | N | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | I | . | . | . | . | . | S | . | . |
| | GII.Pe | JX459907 | V | . | . | . | . | . | D | . | . | . | . | . | E | . | . | . | . | M | . | . | . | . | F | . | . |
| | GII.Pf | MF405169 | I | . | . | . | . | N | . | . | . | . | . | R | D | . | . | . | L | . | K | . | . | . | . | S | . |
| | GII.Pg | GQ845370 | V | . | . | . | . | D | . | . | . | . | . | . | K | E | . | . | M | . | R | . | . | . | A | T | . |
| | GII.Pj | KC576911 | I | . | . | . | . | N | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . |
| GII.Pn | KJ194507 | . | . | . | . | . | D | . | . | . | . | . | . | . | D | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| 3 | GII.P22 | KJ196277 | . | V | K | . | N | . | D | . | C | . | Y | . | . | . | . | M | L | F | K | . | D | . | N | . | |
| | GII.P23 | MG495080 | . | I | R | . | S | E | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | Y | . | E | . | . | . | |
| | GII.P24 | KY225989 | . | . | K | . | . | . | . | . | . | V | F | . | . | . | . | . | . | . | . | R | . | . | S | . | |

負の選択部位は緑に着色した。

補足表 S4 NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| Lineage | Genotype | Accession No. | 434 | 437 | 438 | 442 | 447 | 448 | 451 | 453 | 456 | 457 | 458 | 461 | 464 | 466 | 468 | 469 | 471 | 472 | 480 | 502 | 503 | | |
|---------|----------|---------------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---|
| 1 | GILP8 | AB039780 | S | A | T | A | A | S | G | Q | K | K | V | M | N | I | S | G | L | E | A | E | N | | |
| | GILP6 | AB039778 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . | . | . | . | . | . | . | S | | |
| | GILP7 | AB039777 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | N | . | . | . | . | . | . | . | G | | |
| | GILP15 | KU954108 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | D | | |
| | GILP20 | EU424333 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP1 | U07611 | . | P | I | S | . | A | . | A | S | . | I | L | A | L | E | . | M | D | P | S | F | | |
| 2 | GILP2 | DQ456824 | . | . | . | . | . | . | E | S | . | . | . | . | S | . | . | S | . | . | . | . | L | | |
| | GILP3 | KJ194500 | A | . | V | A | S | S | G | . | . | . | V | . | . | . | . | G | . | . | . | S | F | | |
| | GILP4 | AB541272 | S | . | I | S | A | A | . | A | . | . | I | . | A | . | . | . | . | . | . | P | . | | |
| | GILP5 | KJ196288 | . | . | . | A | . | S | . | S | . | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP12 | AB220922 | . | . | . | S | . | A | . | A | . | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP16 | KJ196286 | . | . | . | A | . | S | . | S | . | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | | |
| | GILP17 | LC037415 | A | . | V | . | S | . | . | . | . | . | V | . | S | . | . | . | . | . | . | S | . | | |
| | GILP21 | AY919139 | S | . | I | S | A | A | . | T | . | . | I | . | . | . | . | . | . | . | . | P | S | | |
| | GILPc | AY134748 | . | . | . | . | . | . | . | . | T | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | F | |
| | GILPe | JX459907 | . | . | . | . | . | . | . | A | S | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GILPf | MF405169 | . | . | . | . | . | . | . | E | S | . | . | . | S | . | . | . | . | . | . | . | . | L | |
| | GILPg | GQ845370 | . | . | . | . | . | . | G | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | N | F | |
| | GILPj | KC576911 | . | . | . | . | . | . | . | A | . | . | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . | . | S | |
| | GILPn | KJ194507 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | A | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | 3 | GILP22 | KJ196277 | . | . | . | . | . | . | . | . | K | . | V | . | T | . | . | . | . | . | . | . | E | G |
| | | GILP23 | MG495080 | . | . | V | . | . | . | . | T | . | R | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | S | |
| | | GILP24 | KY225989 | . | . | . | . | . | . | A | . | A | . | K | . | . | . | . | . | . | . | . | . | G | |
| | | | | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |

負の選択部位は緑に着色した。

補足表 S5 NoV GII の *RdRp* 遺伝子の進化速度および Bayesian skyline plot の解析パラメータ

| Dataset | Number of strains | Substitution model | Clock model | Tree prior model | Length of MCMC chain | Log parameter |
|---------|-------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------|
| GII 全体 | 484 | GTR+ Γ +I | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Constant Population | 150,000,000 | 3,000 |
| | | | Strict Clock | Coalescent Bayesian Skyline | 150,000,000 | 30,000 |
| GII.P4 | 248 | GTR+ Γ +I | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Exponential Population | 100,000,000 | 2,000 |
| | | | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Bayesian Skyline | 200,000,000 | 100,000 |
| GII.P7 | 28 | TIM2ef+I | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Exponential Population | 50,000,000 | 1,000 |
| | | | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Bayesian Skyline | 50,000,000 | 2,000 |
| GII.P12 | 20 | TrN+I | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Exponential Population | 50,000,000 | 1,000 |
| | | | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Bayesian Skyline | 50,000,000 | 2,000 |
| GII.P16 | 71 | TrNef+I | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Exponential Population | 50,000,000 | 1,000 |
| | | | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Bayesian Skyline | 100,000,000 | 10,000 |
| GII.P21 | 14 | GTR+ Γ | Strict Clock | Coalescent Constant Population | 50,000,000 | 1,000 |
| | | | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Bayesian Skyline | 60,000,000 | 1,000 |
| GII.Pe | 38 | K80+ Γ | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Constant Population | 50,000,000 | 1,000 |
| | | | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Bayesian Skyline | 50,000,000 | 4,000 |

進化速度のパラメータは上段に、Bayesian skyline plot のパラメータは下段に示されている。

III. 第二章

ノロウイルス遺伝子群 II のプロテアーゼ遺伝子の分子進化に関する研究

1. 緒言

非構造タンパク質であるノロウイルス（以下：NoV）のプロテアーゼ（protease）は、RdRp（RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ）と同様に、ORF1 にコードされている。プロテアーゼは ORF1 から翻訳され、複数の機能タンパク質が結合しているポリタンパク質（polyprotein）の開裂を行い、各々のタンパク質の機能発現に関与する極めて重要な酵素である [6, 65]。このため、RdRp に加えて、プロテアーゼもまた他のウイルスと同様に、抗ウイルス薬の主要な標的となっている [19]。現在、NoV のプロテアーゼを標的とする抗ウイルス薬は開発途中であるが、すでに NoV 以外のウイルス感染症では実用化されている [69, 109, 122]。例えば、後天性免疫不全症候群（Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS）の原因ウイルスである HIV（Human immunodeficiency virus）や C 型肝炎ウイルス（Hepatitis C virus）に対する抗ウイルス薬として、プロテアーゼ阻害薬（インジナビルやシメプレビルなど）が、すでに本疾患の効果的な治療薬として臨床応用されている [109, 122]。NoV においても、各種ポリペプチドがプロテアーゼの活性中心などの構造部位に結合し、プロテアーゼ活性を阻害することが報告されており、これらのペプチド製剤は、プロテアーゼ阻害薬としての利用

が期待されている [41, 80, 81, 114]。最近の報告において、NoV GI のプロテアーゼ結晶構造に基づき設計されたプロテアーゼ阻害薬は、NoV GII.4 のプロテアーゼに対しては阻害効果が低く、NoV GI と GII プロテアーゼのアミノ酸の構造の違いによって抗ウイルス薬の有効性が異なることが示唆された [114]。そのため、NoV GII にも有効なプロテアーゼ阻害薬を開発するには、GII のプロテアーゼの詳細な構造に基づき新たな阻害薬の設計をする必要があると考えられる。このようなことから、NoV においては、分子進化学的解析を基盤とした方法により、各遺伝子型のプロテアーゼの構造を詳細かつ包括的に解析する必要があると思われる。しかし、私たちの知る限り、NoV GII の *Pro* 遺伝子の包括的な分子進化の解析に関連した報告はない [87]。そこで、本研究においては、RdRp と同様に多種類の遺伝子型の NoV GII 株について *Pro* 遺伝子配列を網羅的に収集し、さらに、最新のバイオインフォマティクス技術を駆使して、当該遺伝子の詳細な分子進化学的解析を実施した。

2. 材料と方法

2-1. NoV の塩基配列データセットの作成

RdRp 遺伝子と同様に、National Center for Biotechnology Information

(NCBI) の遺伝子塩基配列データベース (GenBank) から、2018 年 11 月 17 日までに登録されていた NoV の *Pro* 遺伝子の全長塩基配列 (543 塩基) を含む株を網羅的に収集した [75]。次に、収集した株からヒトノロウイルス (HuNoV) Genogroup II (GII) の配列を Norovirus genotyping tool を用いて選択した [59]。なお、本研究で用いた配列の遺伝子型の分類は、2019 年に Chhabra らによって提案された基準および分類に基づき行われた [21]。回収年不明かつ、塩基配列が特定できない混合塩基 (N、Y あるいは V など) をもつ株はデータセットから除いた。これらの工程により、約 1,500 株の *Pro* 遺伝子配列のデータセットを作成した。しかし、このデータセットの情報容量が解析ソフトウェアの限界を超えていたため、1,500 株の *Pro* 遺伝子配列間のヌクレオチドの一致率を Clustal Omega を用いて計算し、99.8%以上の一致率を有する同一の配列群からランダムに 1 つの配列を選択し、残りの配列はデータセットから除外し、解析可能な株数に調整した [104]。さらに、データセット内の *Pro* 遺伝子において組換えの生じた配列の有無を確認するために、RDP4.95 ソフトウェアの 7 つの主要な探索的組換えシグナル検出法 (RDP、GENECONV、BOOTSCAN/RESCAN、MAXCHI、CHIMAERA、SISCAN ならびに 3SEQ) を用い、組換え解析を行

った [70]。なお、既報に従い、組換え解析の有意水準を $p=0.001$ に設定し、これに該当した株は「組換えが起こった株」と判定した。上記のシグナル検出法の 4 つ以上で組換えが検出された場合に、その株が組換え株に該当するという判定基準を設け、解析した [79]。組換え解析したところ、当該データセットに組換え株 (recombinant) は含まれないと推定され、最終的に、760 株を解析に使用した (補足表 S6)。データセットは MAFFT version 7 を用いて多重整列 (アライメント) したデータセットを各々の解析に用いた [45]。

2-2. Bayesian Markov chain Monte Carlo 法を用いた時系列系統解析による

Pro 遺伝子の進化系統樹の作成および進化速度の推定

時系列系統樹解析は、BEAST version 2.4.8 ソフトウェアを用い、Bayesian MCMC 法によって行った [9, 30]。異なる NoV の遺伝子群間の *Pro* 遺伝子の遺伝的な関係を推定するために、ヒト由来の NoV GI (GI.P1)、ブタ由来の NoV GII (GII.P11 と GII.P18)、ウシ由来の NoV GIII (GIII.P1) とヒト由来の NoV GIV (GIV.P1) 株をデータセットに追加し、解析株は計 765 株となった (補足表 S6)。次に、jModelTest 2.1.10 ソフトウェアを用いて最適な置換モデルを決定した結果、最適置換モデルは GTR-I-G (Model: General

time-reversible model, Rates among sites: Gamma distributed with invariant sites) となった [24, 37]。さらに、4 種類の clock モデル (strict clock、exponential relaxed clock、relaxed clock log normal、random local clock) と 2 種類の tree prior モデル (coalescent constant population、coalescent exponential population) からそれぞれ最適なモデルを path sampling/stepping stone-sampling marginal-likelihood 法に従って選択した [1]。それぞれ最適なモデルとして、clock モデルは strict clock が、tree prior モデルは coalescent exponential population が選択された (補足表 S9)。MCMC は 150,000,000 回の計算のうち、5,000 回ごとに 1 回の頻度で系統樹を解析した。既報に従って、TreeAnnotator version 2.4.8 ソフトウェアを用いて最初の 10%の系統樹を削除後、最適な系統樹を作成した [72, 82] (図 10)。なお、最初の 10%の系統樹を削除後の解析データは Tracer version 1.6 ソフトウェアを用いて Effective sample size (ESS) によって評価され、全ての項目で 200 以上の ESS を満たすことを基準とした。

系統樹の図示および編集は FigTree version 1.4.0 ソフトウェアを用いて行った。推定分岐年代の信頼区間は、95% Highest Posterior Densities (HPDs) により示した (図 10)。

最後に、10株以上を含む NoV GII の遺伝子型 (GII.P4、GII.P7、GII.P12、GII.P16、GII.P21 および GII.P31) の進化速度の解析を行った (図 11)。それぞれの遺伝子型の解析において、最適な置換モデル、clock モデルおよび tree prior モデルを前述と同様に選択した (図 11 と補足表 S9)。

2-3. NoV GII の *Pro* 遺伝子の系統間距離の解析

系統樹は MEGA7 ソフトウェア内の最尤法 (Maximum Likelihood method ; ML) に基づいて NoV GII 全体と各遺伝子型 (10株以上を含む) のデータセットから作成され、枝の信頼性はブートストラップによる復元抽出を 1,000 回行うことで確認した [60]。jModelTest version 2.1.10 ソフトウェアを用いて最適置換モデルを決定したところ、NoV GII 全体の最適置換モデルは GTR-I-G であった。各株間の系統間距離 (各株間の一塩基部位当たりの塩基置換数) は Patristic ソフトウェアを用いて [33]、最尤系統樹の各株間の Patristic distance から算出した (図 12 および図 13)。

2-4. プロテアーゼタンパク質の三次元構造の構築および負の選択部位と

アミノ酸置換部位のマッピング

ホモロジーモデリングソフトである MODELLER version 9.20 ソフトウェアを用いて、プロテアーゼタンパク質の構造モデルを構築した [117,

118]。各遺伝子型の構造モデルを構築する際に用いた代表株の accession No.は次の通りである。GII.P1:U07611、GII.P2:DQ456824、GII.P3:KJ194500、GII.P4:AB541272、GII.P5:KJ196288、GII.P6:AB039778、GII.P7:AB039777、GII.P8:AB039780、GII.P12:AB220922、GII.P16:KJ196286、GII.P17:AB983218、GII.P20:EU424333、GII.P21:KJ196284、GII.P24:MG495081、GII.P25:MG495083、GII.P30:AY134748、GII.P31:JX459907、GII.P32:MF405169、GII.P33:GQ845370、GII.P35:KC576911、GII.P37:KJ194507、GII.P39:FJ537134、GII.P40:DQ366347、GII.P41:JX846924、GII.PNA5:MG495082 および GII.PNA7:MG557653。GII.P4 のプロテアーゼタンパク質 (PDB ID:6NIR) の結晶構造をホモロジーモデリングの鋳型として用いた。鋳型のアミノ酸配列と標的配列を MAFFTash ソフトウェアにより整列した [46, 107]。構築した構造は Swiss PDB Viewer version 4.1 ソフトウェア [36] に実装された GROMOS96 を用いて最小化し [113]、構造の信頼性を RAMPAGE サーバーによって Ramachandran プロットを用いて評価した [66]。3 株以上を含む各遺伝子型の *Pro* 遺伝子における正の選択部位および負の選択部位を推定するために、各コドンの非同義 (non-synonymous)

置換率と同義 (synonymous) 置換率について Datamonkey サーバーを用いて計算した [26, 91]。有意水準を $p < 0.05$ に設定し、次の 3 種類の方法全てで共通して判定された場合に、その部位を正または負の選択部位と推定した。3 種類の方法とは、SLAC、FEL および IFEL である。SLAC については、両側拡張二項分布を用いて p 値の有意性を評価した。FEL および IFEL は、単一自由度尤度比検定 (カイ二乗漸近分布が用いられた) に基づき選択部位を推定した。最終構造モデルを Chimera version 1.13 ソフトウェアにより着色した [90]。NoV GII の中で最も祖先に近いと推定された GII.P20 株 (accession no. EU424333) を標準株として他のプロテアーゼタンパク質の置換部位を特定した。置換部位、負の選択部位および活性中心を立体構造上にマッピングした (図 14)。

2-5. Bayesian skyline plot 法による NoV GII の *Pro* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの解析

10 を超える株を含む遺伝子型 (GII.P2, GII.P4, GII.P7, GII.P12, GII.P16, GII.P17, GII.P21 および GII.P31) の *Pro* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズを BEAST version 2.4.8 ソフトウェアの Bayesian skyline plot (BSP) アルゴリズムを用いて推定した。適切な置換モデルおよび clock モデルを 2.2

と同様の方法で解析し、解析条件の詳細については補足表 S9 にまとめた。

解析プロットを Tracer version 1.6 ソフトウェアにより視覚化した (図 15)。

2-6. 統計解析

統計解析は EZR 統計ソフトウェアを用いて GII.P2、GII.P4、GII.P7、GII.P12、GII.P16、GII.P17、GII.P21 および GII.P31 の系統間距離に対して Kruskal-Wallis 検定を行い、遺伝子型間において差があることを確認した。その後、Holm の多重比較検定を行い、各遺伝子型間の系統間距離の有意差検定を行った [43]。詳細な統計解析結果は補足表 S7 に示した。

3. 結果

3-1. Bayesian MCMC 法を用いた時系列系統解析による *Pro* 遺伝子の進化

系統樹および進化速度の推定

NoV GII の *Pro* 遺伝子の進化系統樹を Bayesian MCMC 法を用いて構築した (図 10)。また、株間の一塩基当たりの塩基置換数 (系統間距離) を計算し、NoV GII 全体の *Pro* 遺伝子について各株間の系統間距離の分布をヒストグラムで示した (図 12)。NoV GII の *Pro* 遺伝子の各株間の系統間距離について、閾値を 0.9 substitutions/site に設定することで、*Pro* 遺伝子の進化系統樹の 26 の遺伝子型を 3 つの系統 (lineage) に分類することができた (図

10 と図 12)。つまり、lineage1 は GII.P6-GII.P8 および GII.P20 に、lineage2 は GII.P1- GII.P5、 GII.P12、 GII.P16、 GII.P17、 GII.P21、 GII.P30-GII.P33、 GII.P35、 GII.P37、 GII.P39、 GII.P41 および GII.PNA7 に、lineage3 は GII.P24、 GII.P25、 GII.P40 および GII.PNA5 にそれぞれ分類することができた（図 10 と表 3）。特に GII.P4 の株は短期間に分岐し、多くのクラスター（集団）を形成した。

NoV GI は GII、 GIII および GIV の共通祖先から 1143 年（95%HPD、 895-1370 年）に分岐し、 GIII は GII と GIV の共通祖先から 1250 年（95%HPD、 1031-1447 年）に分岐した。 GII の共通祖先は GIV から 1680 年（95%HPD、 1607-1749 年）に分岐した。 NoV GII の共通祖先は 1752 年以降（95%HPD、 1707-1794 年）に分岐を開始し、 3 つの系統を形成した。

lineage1 は 1873 年（95%HPD、 1847-1898 年）に分岐し、 lineage2 は 1868 年（95%HPD、 1844-1892 年）に分岐し、 lineage3 は 1966 年（95%HPD、 1956-1977 年）に分岐した（表 3）。 GII.P20 は 1873 年（95%HPD、 1847-1898 年）に NoV GII の共通祖先から最も早く分岐した（補足図 S2）。

NoV GII 株全体および各遺伝子型の *Pro* 遺伝子の進化速度を推定した（図 11）。 NoV GII（760 株）の *Pro* 遺伝子の進化速度は 3.94×10^{-3}

substitutions/site/year (95%HPD、 $3.16-4.70 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year) と推定された。一方、NoV GII の遺伝子型ごとの進化速度は以下の通りであった。GII.P4 の進化速度は 4.41×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 $3.71-5.12 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year)、GII.P7 の進化速度は 3.90×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 $2.91-4.95 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year)、GII.P12 の進化速度は 3.85×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 $2.45-5.31 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year)、GII.P16 の進化速度は 4.15×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 $3.17-5.14 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year)、GII.P17 の進化速度は 1.89×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 $4.99 \times 10^{-4}-3.43 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year)、GII.P21 の進化速度は 5.27×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 $3.18-7.51 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year) ならびに GII.P31 の進化速度は 4.09×10^{-3} substitutions/site/year (95%HPD、 $2.32-6.04 \times 10^{-3}$ substitutions/site/year) と推定された (図 11)。なお、95%HPD を含む平均の進化速度は他の遺伝子型間では重なりを示すが、GII.P4 と GII.P17 の間に重なりを示さなかったことから、両者の進化速度は異なっていると示唆された。また、GII.P2 の 95%HPD は広範囲に及ぶ無効なデータであったため、GII.P2 の *Pro* 遺伝子の進化速度については計算することが

できなかつた。

3-2. NoV GII の *Pro* 遺伝子の系統間距離の解析

系統間距離を算出し、遺伝子型の遺伝的な多様性を推定するために系統間距離の分布をヒストグラムで示した（図 12 と図 13）。NoV GII 全体の 760 株について、各配列間の系統間距離は 0.517 ± 0.469 substitutions/site（平均±標準偏差）であった（図 12）。GII.P4 の 389 株と GII.P7 の 39 株について、各配列間の系統間距離はそれぞれ 0.070 ± 0.041 substitutions/site および 0.113 ± 0.057 substitutions/site であった（図 13B と C）。これらのヒストグラムは広範囲の系統間距離分布を示すことから、GII.P4 および GII.P7 はそれぞれの共通祖先の出現以来、長期間の変異の蓄積を示す。他の遺伝子型の各配列間の系統間距離は以下に示す通りで、GII.P2 の 10 株については 0.046 ± 0.017 substitutions/site、GII.P12 の 17 株については 0.062 ± 0.025 substitutions/site、GII.P17 の 32 株については 0.015 ± 0.009 substitutions/site、GII.P21 の 44 株については 0.045 ± 0.026 substitutions/site、GII.P31 の 73 株については 0.031 ± 0.024 substitutions/site であった（図 13A、D、F-H）。これらの遺伝子型の系統間距離のヒストグラムは狭い分布を示したため、共通祖先の出現以来、GII.P4 や GII.P7 よりも

短い期間の進化であったことが示唆された。GII.P16 の 111 株について、各配列間の系統間距離は 0.078 ± 0.069 substitutions/site であった (図 13E)。このヒストグラムは二峰性の分布を示し、これは遺伝的に異なる二つのクラスターの形成を示す。*Pro* 遺伝子の系統間距離は NoV GII の遺伝子型間で有意に異なっていた ($p < 0.001$)。詳細な統計解析のデータは補足表 S7 に示した。

3-3. プロテアーゼタンパク質の三次元構造の構築および負の選択部位と

アミノ酸置換部位のマッピング

GII.P20 は NoV GII の *Pro* 遺伝子の共通祖先から最初に分岐したため (補足図 S2)、GII.P20 (accession no. EU424333) を参照株として用い、他のプロテアーゼタンパク質の置換部位をマッピングした。構造の信頼性を RAMPAGE サーバーによって Ramachandran プロットを用いて評価した結果、各構造の全てのアミノ酸残基に対して favored regions は $97.49\% \pm 0.52\%$ 、allowed regions は $2.50\% \pm 0.51\%$ 、outlier regions は $0.01\% \pm 0.06\%$ (平均 \pm 標準偏差) の割合で、再現したプロテアーゼタンパク質の立体構造は高い信頼性を示した。そして、NoV GII 株においてプロテアーゼの活性中心 (His30、His54 および Cys139) に変異は認められなかった。しか

し、いくつかのアミノ酸置換は GII プロテアーゼタンパク質の活性中心近傍に認められた。これらの置換の大部分は中立突然変異であった（図 14 と補足表 S8）。NoV GII のプロテアーゼタンパク質の立体構造上に負の選択部位、アミノ酸置換部位および活性中心をマッピングした。各遺伝子型のアミノ酸置換部位のうち、GII.P4 と GII.P16 は単量体当たり 20 部位と 6 部位の負の選択と推定された部位（負の選択部位）を含み（表 4）、これらの負の選択部位は活性中心から離れていた（図 14 と補足表 S8）。いくつかの遺伝子型（GII.P7、GII.P12、GII.P21 および GII.P31）において、単量体当たり 5 以下の負の選択部位が検出された。一方、GII.P1、GII.P2、GII.P3、GII.P6、GII.P17、GII.P30、GII.P33、GII.P39、GII.P40 および GII.P41 において、負の選択部位は認められなかった（表 4）。3 つの遺伝子型間で共通の負の選択部位は 58 Leu（GII.P4、P21 および P31）のみであった。2 つの遺伝子型間で共通の負の選択部位は 11Ser（GII.P4 と GII.P16）、25Phe（GII.P4 と GII.P16）、47Ile（GII.P4 と GII.P7）、62Lys（GII.P4 と GII.P12）、87Ile（GII.P4 と GII.P7）、129Ser と Gly（GII.P4 と GII.P16）、135Thr と Gly（GII.P4 と GII.P7）、151Tyr（GII.P4 と GII.P16）であった（補足表 S8）。これらの負の選択部位は、129 番目と 135 番目のアミノ酸残基を除いて、異な

る遺伝子型間で高度に保存されていた。一方で、NoV GII 遺伝子型の全ての株で正の選択部位は推定されなかった（データ示さず）。それ以外のアミノ酸置換部位は中立突然変異とされ、それらアミノ酸残基は 12Phe と Leu、14Ser と Thr、25Phe と Leu、26Ile と Val、28Ser と Thr、32Leu と Ile、34Ala、Lys、Gln、Pro および Ser、35Gly と Asn であった（補足表 S8）。

3-4. Bayesian skyline plot 法を用いた NoV GII 株の *Pro* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの解析

BSP 法を用いて GII の *Pro* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの時系列的な推移を解析した。GII.P4 の平均のゲノムポピュレーションサイズは 2005 年と 2008 年頃に増加した（図 15B）。各遺伝子型においては、GII.P7 は 2012 年に、GII.P16 は 2015-2016 年に、GII.P21 は 2014-2015 年に、GII.P31 は 2011-2012 年にそれぞれゲノムポピュレーションサイズが上昇した（図 15C, E, G, H）。一方、他の遺伝子型（GII.P2, GII.12, GII.P17）の *Pro* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズに変化は認められなかった（図 15A, D, F）。

4. 考察

本章においては、NoV GII の *Pro* 遺伝子の分子進化について研究を行った。私たちの知る限り、本研究以外に NoV の *Pro* 遺伝子に着目した包括的な分子進化に関する研究はない [87]。本研究で新たに得られた知見の概要は以下のとおりである。1) NoV の *Pro* 遺伝子の GI、GII、GIII および GIV を含む株の共通祖先は約 880 年前 (1143 年) に分岐し、GII は GIV から約 340 年前 (1680 年) に分岐し、NoV GII 株の 3 つの主要系統は約 270 年前 (1752 年) に形成された (図 10)。2) 推定された *Pro* 遺伝子の進化速度は 10^{-3} substitutions/site/year であり、遺伝子型ごとの *Pro* 遺伝子の進化速度は異なっていた (図 11)。3) GII プロテアーゼのアミノ酸置換 (単量体あたり 38 部位) において、活性中心に近い部位では中立突然変異が、活性中心から遠いアミノ酸残基では負の選択部位が検出され、正の選択部位は検出されなかった (図 14 と表 4)。4) NoV GII の *Pro* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの推移は遺伝子型間で異なるパターンを示した (図 15)。これらの結果から、NoV GII の *Pro* 遺伝子は活性中心から離れたアミノ酸残基に、プロテアーゼの機能喪失が生じないような選択圧 (負の選択圧) が作用しているが、活性中心近傍ではアミノ酸置換を伴いながら進化してい

ることが示唆された [87]。

次に、Bayesian MCMC 法を用いて推定された *Pro* 遺伝子、*RdRp* 遺伝子および *VPI* 遺伝子の時系列系統樹を比較したところ、GII クラスターの出現以降において *Pro* 遺伝子は *RdRp* 遺伝子と類似した進化過程を示すが、*VPI* 遺伝子とは異なっていた [51, 87, 88]。 *Pro* 遺伝子、*RdRp* 遺伝子および *VPI* 遺伝子はそれぞれ約 270 年前 (1752 年)、約 290 年前 (1731 年)、約 390 年前 (1630 年) に分岐し、GII クラスター (集団) を形成した (図 10 と表 3) [51, 88]。 *Pro* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子の GI Ⅱ クラスターが形成を開始した年代は非常に近かった (270 年前 vs 290 年前)、一方で、*VPI* 遺伝子とはおよそ 100 年異なっていた。各系統の分岐年代は *Pro* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子間で比較したところ [87, 88]、lineage1 において、*Pro* 遺伝子は約 150 年前 (1873 年) に分岐し、*RdRp* 遺伝子は約 170 年前 (1847 年) に分岐した。 lineage2 において、*Pro* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子はどちらも約 150 年前 (1868 年) に分岐した。 lineage3 において、*Pro* 遺伝子は約 50 年前 (1966 年) に分岐し、*RdRp* 遺伝子は約 80 年前 (1936 年) に分岐した。また、Ozaki らは HuNoV GI Ⅱ の *RdRp* 遺伝子において 23 の遺伝子型を次の 3 つの系統に分類した : lineage1 (GII.P6-GII.P8、GII.P15 および GII.P20)、lineage2

(GII.P1- GII.P5、GII.P12、GII.P16、GII.P17、GII.P21、GII.P30- GII.P33、
GII.P35 および GII.P37)、lineage3 (GII.P22、GII.P23 および GII.P24)

[88]。この lineage を構成する遺伝子型は *Pro* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子ではほぼ一致していた [87, 88]。このため、*Pro* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子の遺伝子型の系統樹のトポロジー（形状）と各系統の分岐年代はほとんど一致した [87, 88]。以上のことから、NoV の *Pro* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子間では組換えを起すことなく共進化してきたことが推定された。一方、私たちは *Pro* 遺伝子と *VPI* 遺伝子間で系統樹のトポロジーおよび分岐年代において不一致を見いだした [51, 87]。そのため、NoV GII の *Pro* 遺伝子・*RdRp* 遺伝子と *VPI* 遺伝子間の組換え、つまり、ORF1 と ORF2 の結合部分で発生する NoV 遺伝子の組換えによって、各遺伝子は異なる進化パターンを示したことが示唆された [51, 87, 88]。

NoV の *VPI* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子に関する分子進化の研究が行われてきた [7, 51, 68, 79, 103]。また、NoV のプロテアーゼの研究において、Cottenらは GII.P4-GII.4 の 3C like-protease の進化速度を 6.03×10^{-3} substitutions/site/year と推定した [23]。しかし、世界中から収集された株を用い、NoV の *Pro* 遺伝子に関する包括的な分子進化の研究は、私たちの

知る限り本研究以外に報告されていない [87]。本研究において、NoV GII の *Pro* 遺伝子の進化速度は 3.94×10^{-3} substitutions/site/year と推定され、進化速度が遺伝子型間で異なることが明らかとなった (図 11)。VPI 遺伝子や RdRp 遺伝子と同様に、*Pro* 遺伝子は急速に ($> 10^{-3}$ substitutions/site/year) 進化したと示唆される [51, 88]。そのため、私たちは NoV ゲノム上のこれら遺伝子以外 (VPI 遺伝子、RdRp 遺伝子および *Pro* 遺伝子) の他の遺伝子の進化速度も非常に速いと推測する。

さらに、各遺伝子型の株間の系統間距離を解析したところ、その距離は各遺伝子型で異なっていた (図 13)。GII.P4 と GII.P7 の距離のヒストグラムは広範囲の分布を示したことから、これら遺伝子型は他の遺伝子型よりも遺伝的に多様であることが示唆された。GII.P2、GII.P12、GII.P17、GII.P21 および GII.P31 の系統間距離のヒストグラムは狭い範囲の分布を示したことから、遺伝的な多様性が小さいことが示唆された。GII.P16 の系統間距離のヒストグラムは二峰性の分布を示し、同一遺伝子型内で異なる二つの群を含んでいることが示唆された。NoV GII の *Pro* 遺伝子の系統間距離の分布は NoV GII の RdRp 遺伝子の分布と一致していた [87, 88]。このように、NoV GII の *Pro* 遺伝子と RdRp 遺伝子は共に進化している可能性が

示唆された。

次に、*in silico* でプロテアーゼタンパク質のアミノ酸置換のあった部位の中で、さらに負の選択部位を推定し、これらの部位を立体構造モデル上にマッピングした (図 14)。各遺伝子型のプロテアーゼタンパク質において、いくつかの負の選択部位を特定した。それらのうち、GII.P4 のプロテアーゼタンパク質は他の遺伝子型よりもアミノ酸置換部位において多くの負の選択部位 (単量体当たり 20 部位) を含んでいた。アミノ酸置換部位のうち負の選択部位は NoV の GII プロテアーゼの活性中心から離れた場所に位置していた (図 14)。一般的に、突然変異の大部分は次世代の種を残すうえで、有害と考えられるため、負の選択圧が働き、突然変異は、同義置換が占める割合が多くなり、ウイルスタンパク質の機能喪失を防ぐと考えられている [28]。本研究の結果も GII プロテアーゼタンパク質の活性中心から離れた部位のアミノ酸置換はおそらくプロテアーゼの構造や活性が不安定となり、ウイルス増殖の生存にとって有害であることを示唆している [87]。また、本研究において、多くのアミノ酸置換が GII プロテアーゼタンパク質の活性中心の近傍で生じていることも見いだされた (図 14 と補足表 S8)。これらの置換はほとんど中立突然変異 (neutral mutation) であると

推定された。中立突然変異とは、生物が生きていく上で、あまり影響のない突然変異とされている [98]。つまり、プロテアーゼの活性中心近傍のアミノ酸置換はこれまでの進化において、有利にも不利にも作用しない置換であった可能性がある [87]。このように、プロテアーゼ活性中心近傍のアミノ酸置換は NoV GII のプロテアーゼタンパク質の機能を喪失する可能性は低いですが、今後ウイルスの生存する環境の変化によってはプロテアーゼのタンパク質の切断活性を変化させ、ウイルスの増殖効率に影響する可能性が考えられる。また、このことは他のウイルス（例えば、エンテロウイルス 71）ではあるが、既報によって示されている [115]。しかし、本研究においては、活性中心近傍のアミノ酸置換による NoV GII のプロテアーゼ活性の変化を検証していないため、さらなる *in vitro* での検証が必要であると思われる [87]。また、NoV GII.P4 のプロテアーゼは 30 番目のアミノ酸がヒスチジン（His）かつ 112 番目のアミノ酸がアルギニン（Arg）であり、そのプロテアーゼの活性は両アミノ酸の間に生じる相互作用によって pH 依存性を示すことが Viskovska らによって報告された [114]。本研究によって、これらのアミノ酸のうち 30 番目のアミノ酸は全ての遺伝子型で His であり、112 番目のアミノ酸は GII.P25 を除く全ての NoV GII 遺伝子型で Arg

であったことから、両アミノ酸は高度に保存されていることが明らかになった（補足表 S8）。よって、これらの結果から NoV GII の GII.P25 を除く遺伝子型のプロテアーゼの活性は pH 依存性を示す可能性が示唆された [87]。

次に、各遺伝子型のゲノムポピュレーションサイズの推移を解析した（図 15）。GII.P4、GII.P7、GII.P16、GII.P21 および GII.P31 のゲノムポピュレーションサイズの推移は、ある特定の時期に変動した。特に 2006 年以降 10 年以上、NoV 感染症のパンデミックを引き起こした GII.P4 は、2005 年および 2008 年頃にそのサイズが増加した（図 15B）。GII.P7 では 2012 年頃に、GII.P16 では 2015 年から 2016 年頃に、GII.P21 では 2014 年から 2015 年頃に、GII.P31 では 2011 年から 2012 年頃にそれぞれ増加した（図 15C, E, G, H）。以前の報告によると、ゲノムポピュレーションサイズの変動と実際の NoV のアウトブレイク、つまり疫学との間に相関を示した [3, 10, 20, 77, 78, 82, 112]。既報によると、NoV の *VPI* 遺伝子と *RdRp* 遺伝子では、ゲノムポピュレーションサイズの上昇した年代と疫学報告の年代が一致し、*Pro* 遺伝子とよく似た結果を示した [51, 88]。これらの結果から、NoV の各遺伝子型の過去の疫学を調査するために、*Pro* 遺伝子に注目したゲノムポピュレーションサイズの推移を解析することが役に立つと示唆された。

最後に本研究の限界を述べたい。本研究においても *RdRp* 遺伝子の分子進化に関する研究と同様で、収集できた全ての *Pro* 遺伝子配列を用いた分子進化学的解析を実施できなかった点が分子進化学的研究における限界として挙げられる。具体的には、探索的組換えシグナル検出法を実装した RDP4.95 ソフトウェアの能力上限を超えたため、NoV GII の *Pro* 遺伝子配列データセットの作成において、99.8%以上相同な配列グループから一つの配列を除いて残りは削除し、配列データセットを構築した。この配列選択において、選択バイアスが作用し、バイオインフォマティクスによる解析結果に影響した可能性がある。また、GenBank に登録された世界中の NoV GII 配列を網羅的に収集したが、各国の科学技術の水準の違い等によって、そもそも登録株の地域に偏りがあると考えられる。このように、様々な選択バイアスが分子進化学的解析の結果に影響を及ぼす可能性がある。したがって、今後はその選択バイアスを最小とするような配列データセットの構築やバイオインフォマティクス解析技術の選択が研究を遂行する上で肝要となる。

5. 結論

NoV GII の *Pro* 遺伝子の共通祖先は約 270 年前に分岐し、現在に至るま

で NoV GII の *Pro* 遺伝子は 26 の遺伝子型へ急速に進化したと推定された。

各遺伝子型の系統間距離の解析において、NoV GII の *Pro* 遺伝子は *RdRp* 遺伝子と類似の遺伝的な多様性を示したことから、両遺伝子は共に進化していることが示唆された。

NoV GII のプロテアーゼタンパク質は多くのアミノ酸置換を起こしながら進化したが、正の選択圧による突然変異は検出されなかった。また、プロテアーゼの活性中心から離れた位置に多くの負の選択圧による突然変異が検出されると同時に、活性中心に隣接した突然変異のほとんどは中立突然変異と推定された。そのため、NoV GII のプロテアーゼの活性中心から離れた位置のアミノ酸置換を伴う非同義突然変異はウイルスの生存にとって有害である可能性が示唆された。一方で、活性中心近傍の突然変異はプロテアーゼの活性を変化させうる可能性も示唆された。さらに、既報と NoV GII の各遺伝子型のプロテアーゼタンパク質のアミノ酸配列から、NoV GII のほとんどの遺伝子型において、そのプロテアーゼの活性は pH 依存性であることが示唆された。

最後に、本研究によって、NoV GII の *Pro* 遺伝子の分子進化の一端が明らかにされた。これらの知見は、今後、新たな NoV のプロテアーゼ阻害薬

の開発に有益と考えられる。

6. 図の説明

図 10 Bayesian MCMC 法によって構築された NoV の *Pro* 遺伝子の時系列系統樹。NoVG1、GII、GIII および GIV の標準株を含むデータセットの系統樹である。青いバーは推定分岐年代の 95% Highest Posterior Density (95% HPD) を示す。

図 11 NoV の *Pro* 遺伝子の全長塩基配列の進化速度。縦軸は進化速度 (substitutions/site/year) を、横軸は各遺伝子型を表す。黒い丸は平均を示し、縦棒は 95%HPD 幅を示す。

図 12 NoV の *Pro* 遺伝子の配列間の系統間距離。NoVGII 株間の系統間距離は最尤法 (Maximum likelihood method) によって構築された最尤系統樹から計算された。縦軸は各距離に相当する配列組み合わせの数を示し、横軸は系統間距離 (substitutions/site) を示す。0.9 substitutions/site 以上の系統間距離の分布は灰色で示される。ヒストグラム上の数字は GII 株間の系統間距離の平均±標準偏差を示す。

図 13 各遺伝子型の *Pro* 遺伝子の配列間の系統間距離。(A) GII.P2、(B) GII.P4、(C) GII.P7、(D) GII.P12、(E) GII.P16、(F) GII.P17、(G) GII.P21 および (H) GII.P31 の系統間距離の分布を示す。縦軸は各距離に相

当する配列の数を示し、横軸は系統間距離 (substitutions/site) を示す。ヒストグラム上の数値は各遺伝子型の系統間距離の平均値±標準偏差を示す。多重比較の統計解析の結果は補足表 S7 に示されている。

図 14 各遺伝子型のプロテアーゼタンパク質の構造モデル。(A) GII.P1、(B) GII.P2、(C) GII.P3、(D) GII.P4、(E) GII.P5、(F) GII.P6、(G) GII.P7、(H) GII.P8、(I) GII.P12、(J) GII.P16、(K) GII.P17、(L) GII.P21、(M) GII.P24、(N) GII.P25、(O) GII.P30、(P) GII.P31、(Q) GII.P32、(R) GII.P33、(S) GII.P35、(T) GII.P37、(U) GII.P39、(V) GII.P40、(W) GII.P41、(X) GII.PNA5 および (Y) GII.PNA7 の 3 次元プロテアーゼ二量体構造が示される。二量体構造を構成する鎖は灰色 (chain A) とナバホ・ホワイト (chain B) で着色されている。負の選択部位は緑に、他の遺伝子型において GII.P20 株と比べたアミノ酸置換部位は青に、活性部位の残基は赤色にそれぞれ着色されている。

図 15 Bayesian skyline plot 法を用いた NoV GII の *Pro* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの解析。(A) GII.P2、(B) GII.P4、(C) GII.P7、(D) GII.P12、(E) GII.P16、(F) GII.P17、(G) GII.P21 および (H) GII.P31 のゲノムポピュレーションサイズの時系列的な推移を示す。

縦軸はゲノムポピュレーションサイズを対数で示し、横軸は年代を示す。

黒の実線は平均のゲノムポピュレーションサイズを示し、青い線によって

95% HPD の幅を示す。

7.表と図

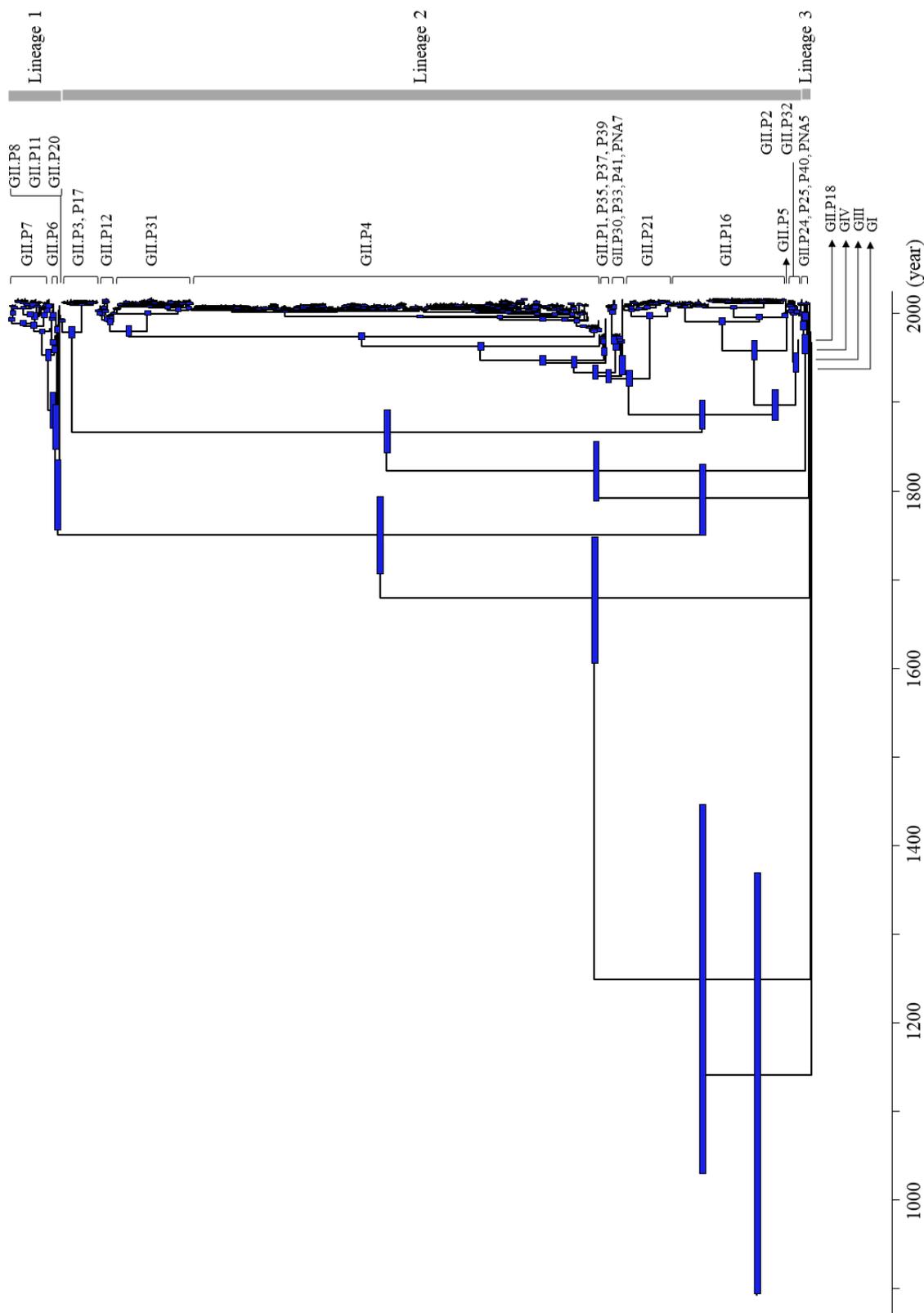


図 10 Bayesian MCMC 法によって構築された NoV の *Pro* 遺伝子の時系列系統樹

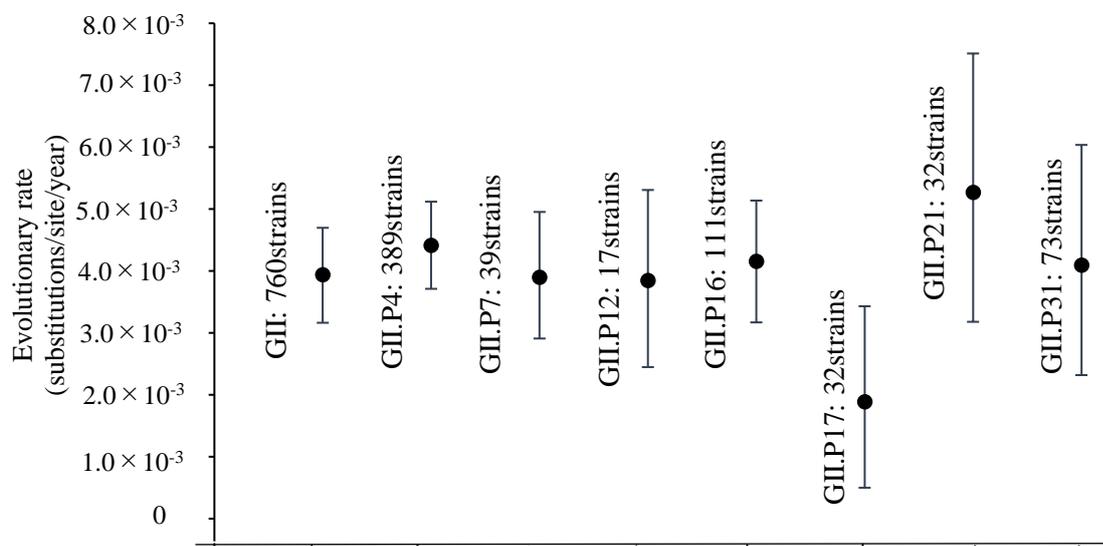


図 11 NoV GII の *Pro* 遺伝子の進化速度

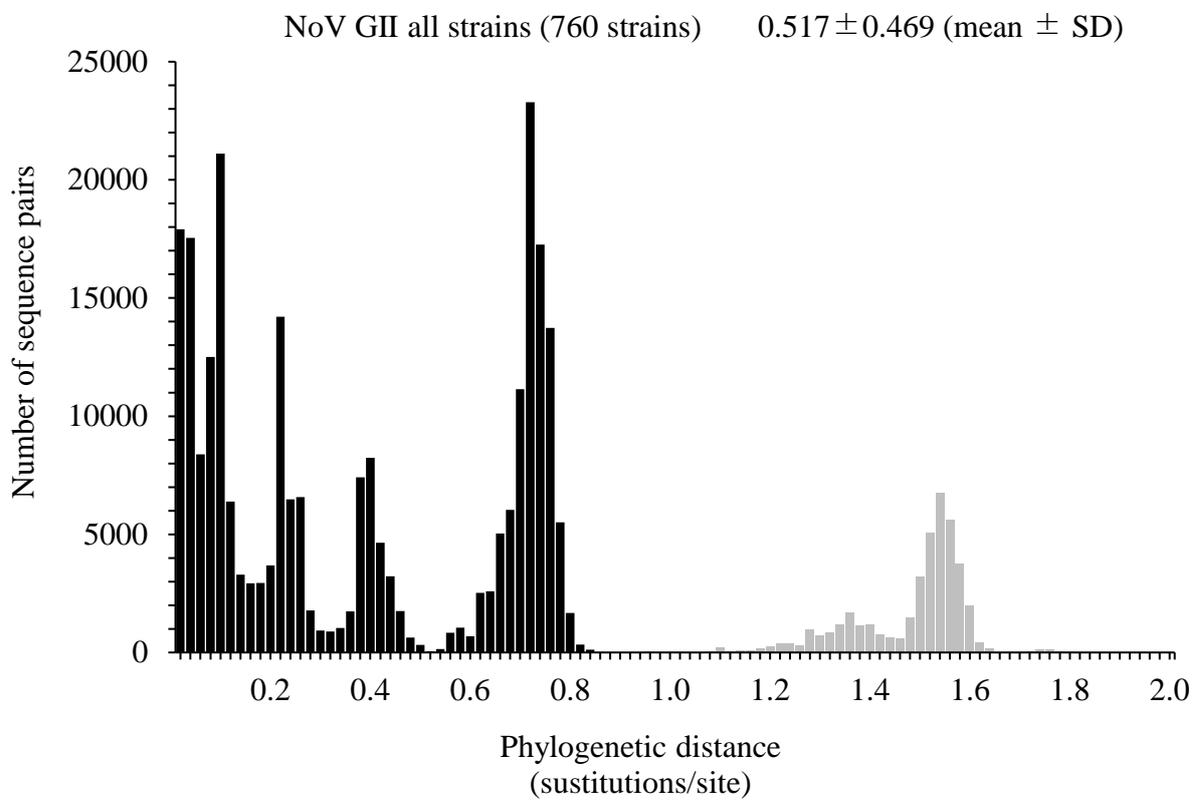
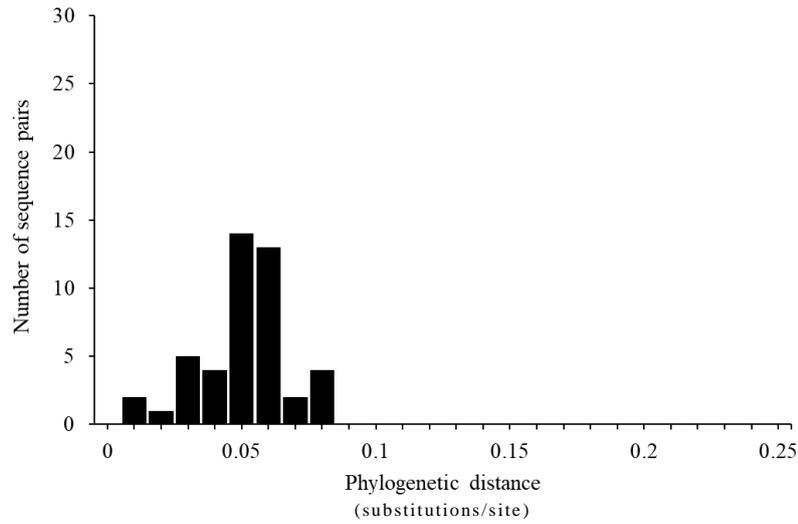
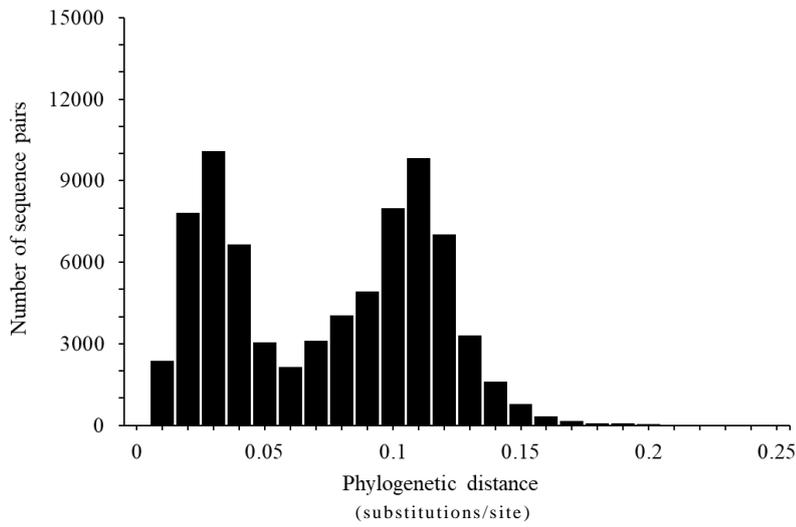


図 12 NoV GII の *Pro* 遺伝子の系統間距離解析

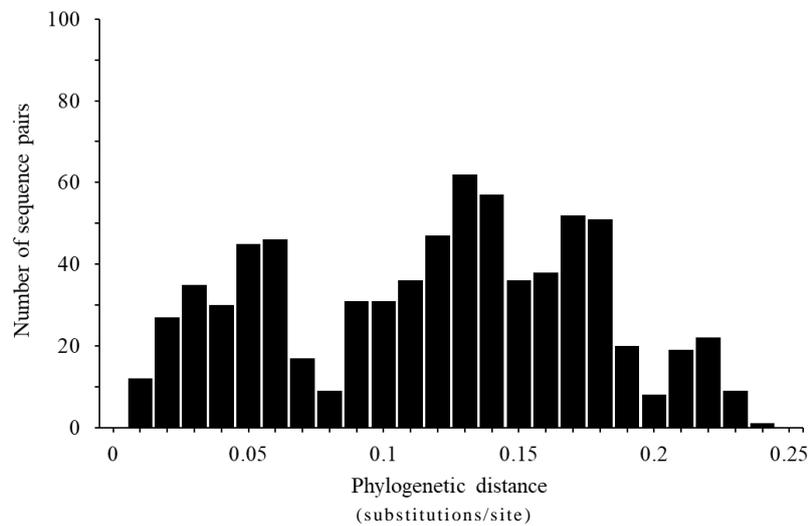
(A) GII.P2 0.046 ± 0.017 (mean \pm SD)



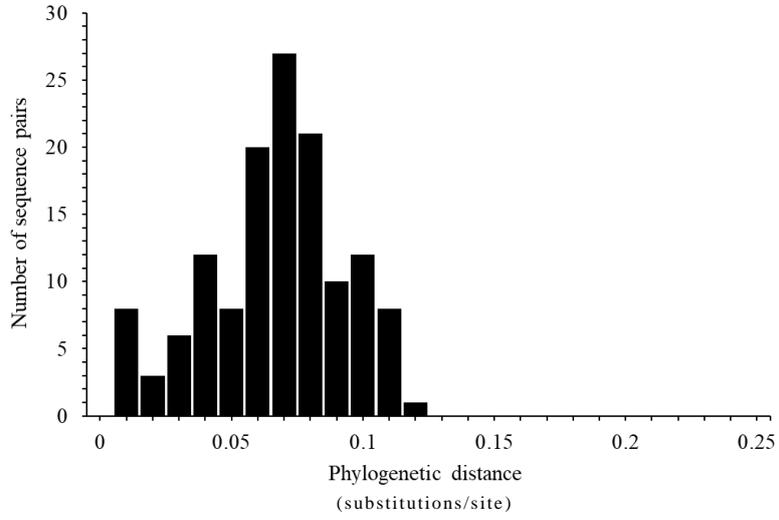
(B) GII.P4 0.070 ± 0.041 (mean \pm SD)



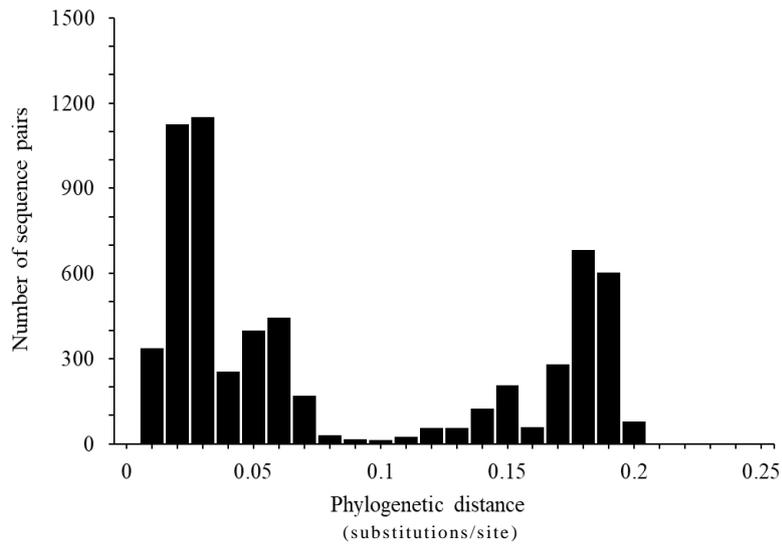
(C) GII.P7 0.113 ± 0.057 (mean \pm SD)



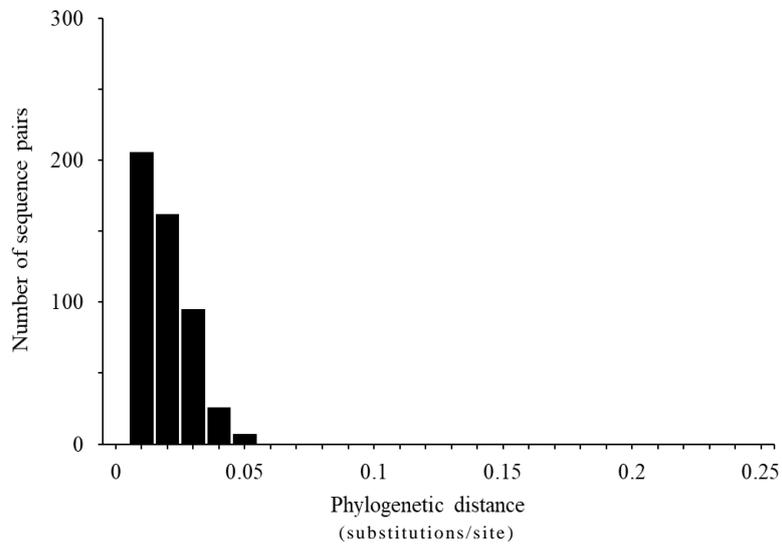
(D) GII.P12 0.062 ± 0.025 (mean \pm SD)



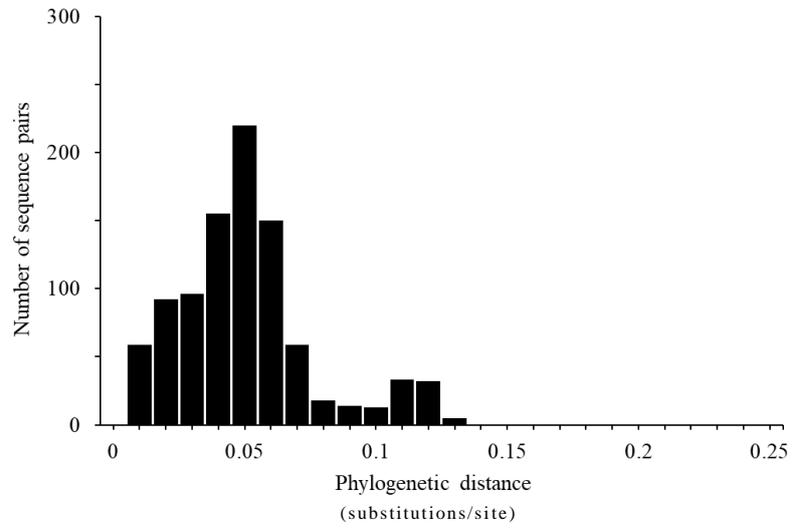
(E) GII.P16 0.078 ± 0.069 (mean \pm SD)



(F) GII.P17 0.015 ± 0.009 (mean \pm SD)



(G) GII.P21 0.045 ± 0.026 (mean \pm SD)



(H) GII.P31 0.031 ± 0.024 (mean \pm SD)

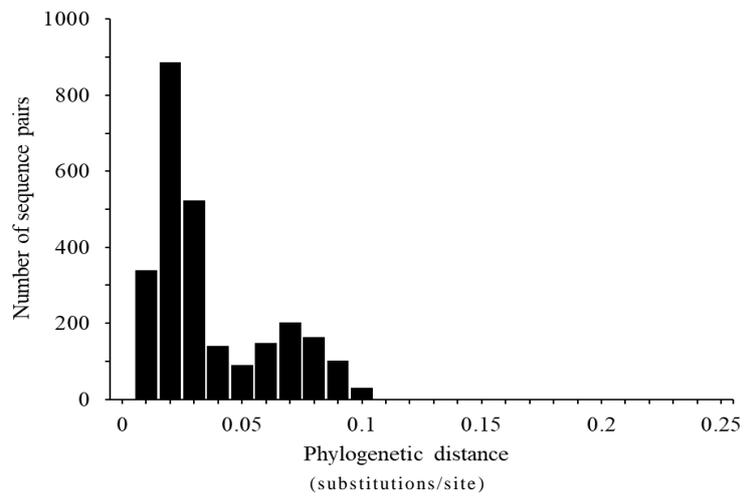
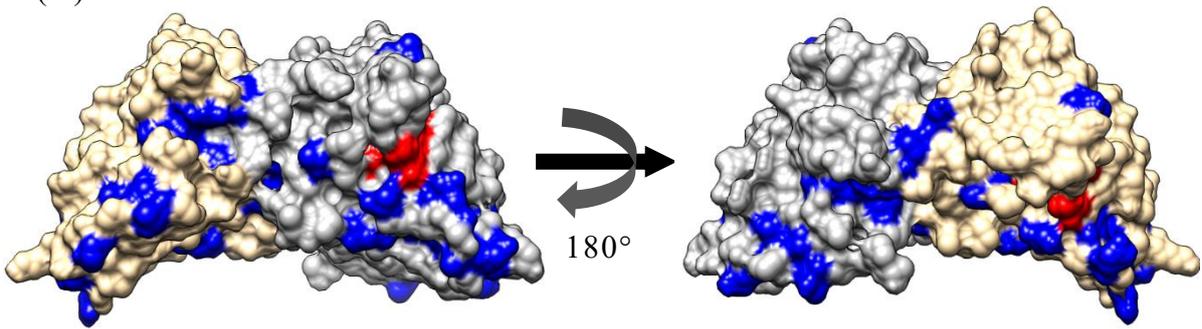
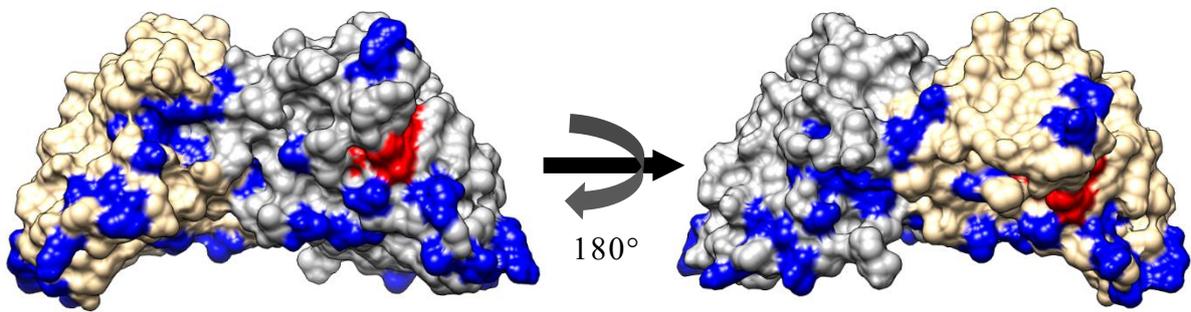


図 13 NoV GII の各遺伝子型の *Pro* 遺伝子の系統間距離解析

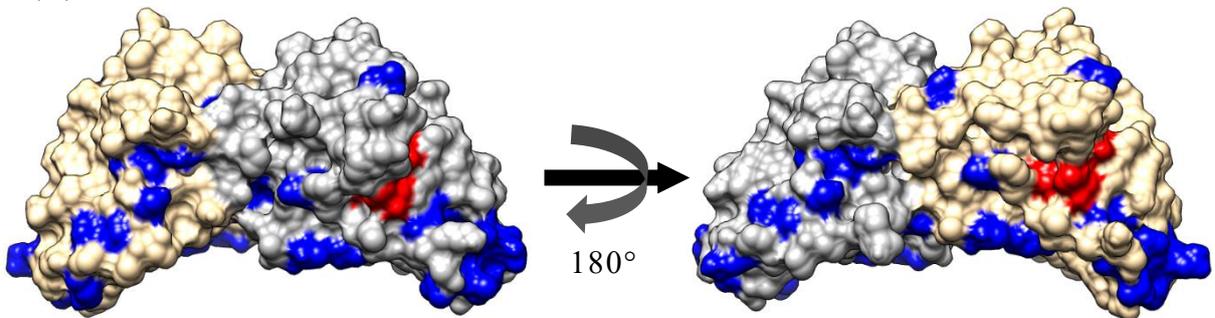
(A) GII.P1



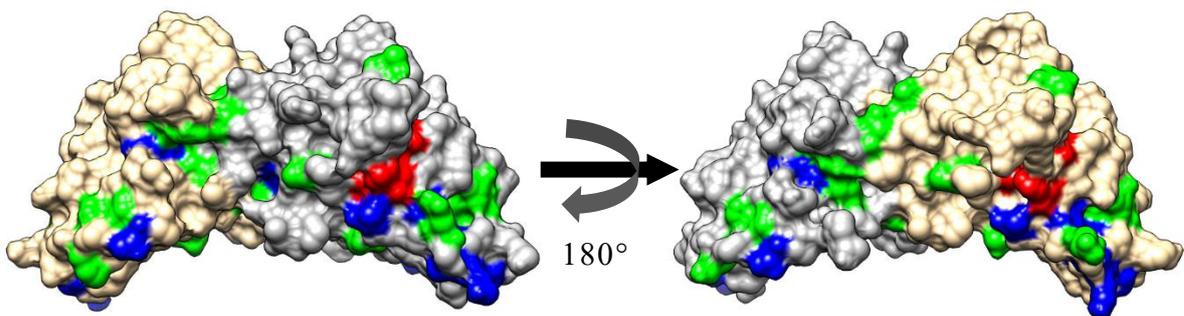
(B) GII.P2



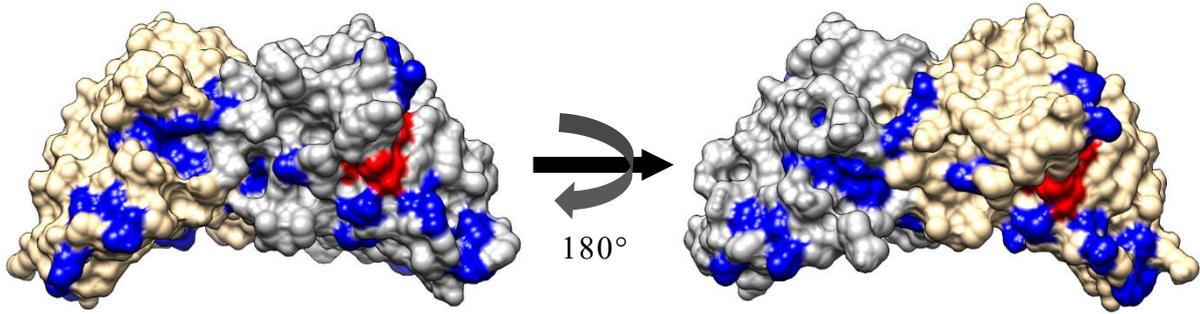
(C) GII.P3



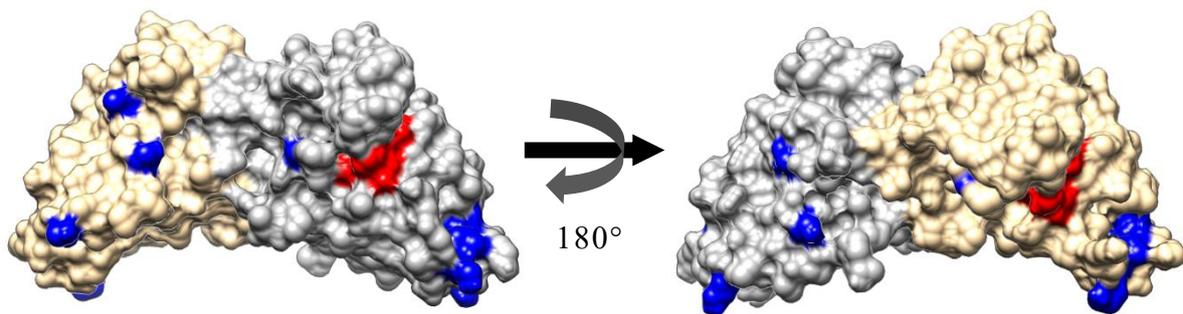
(D) GII.P4



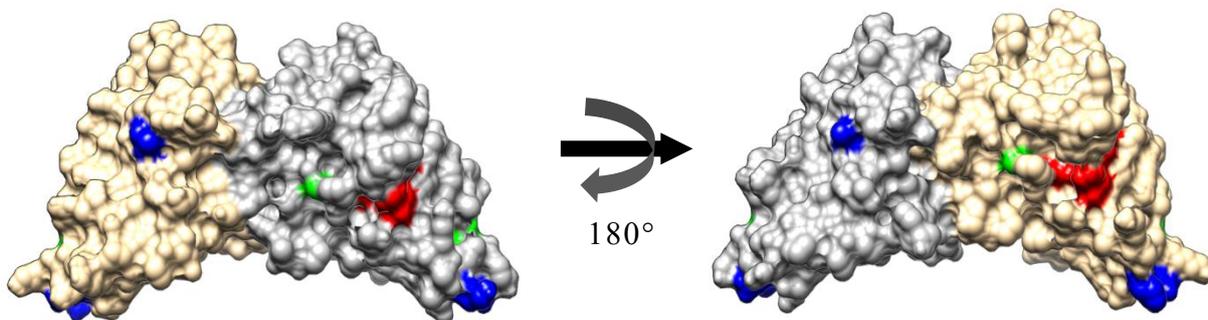
(E) GII.P5



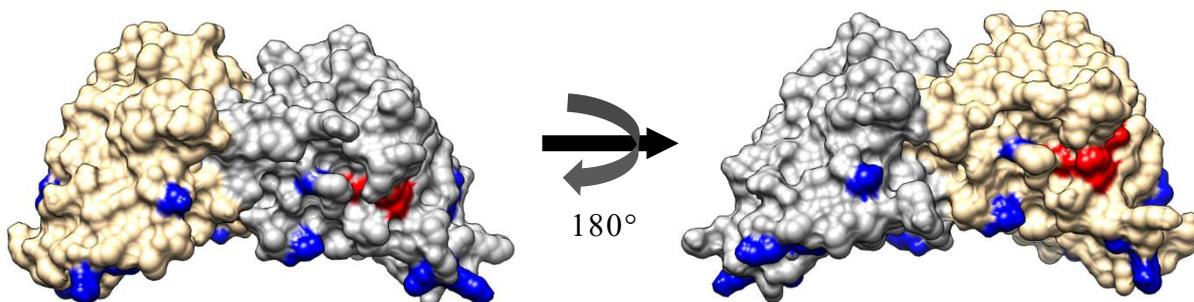
(F) GII.P6



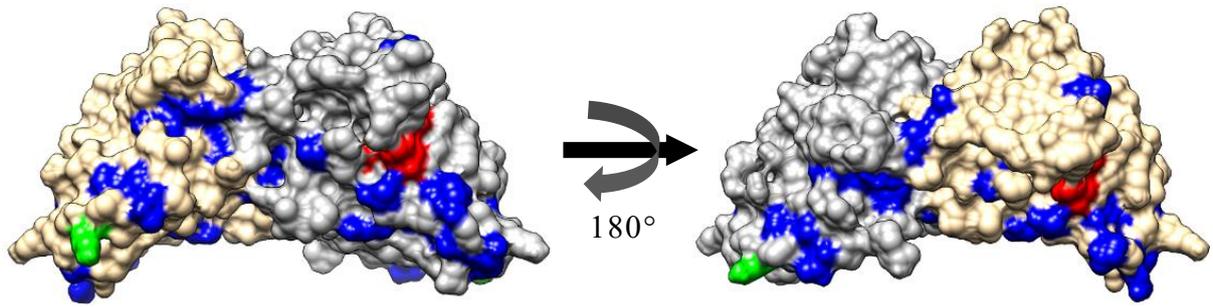
(G) GII.P7



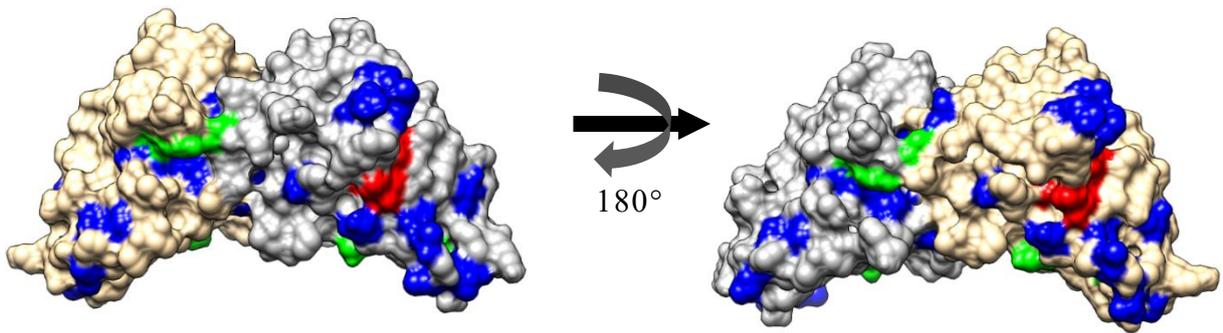
(H) GII.P8



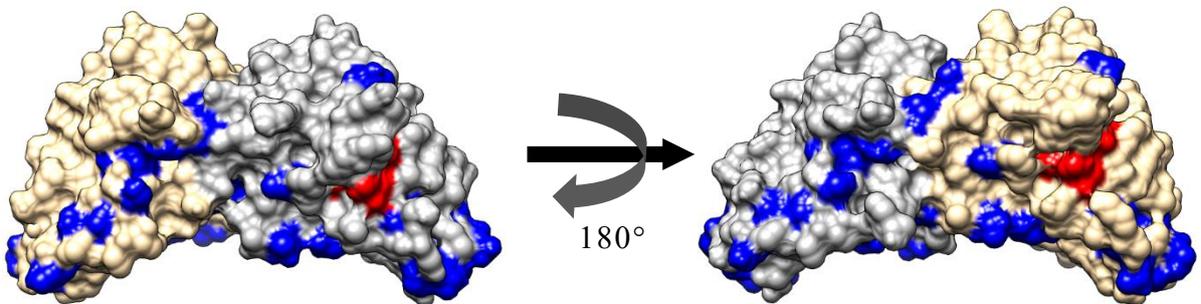
(I) GII.P12



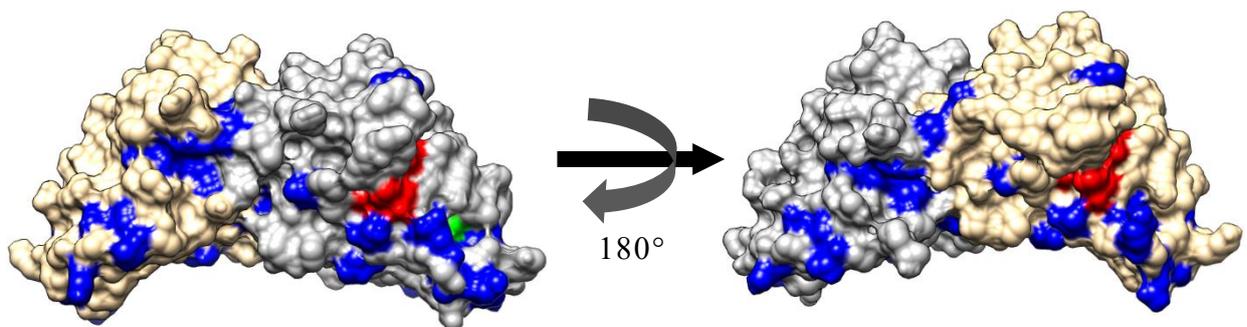
(J) GII.P16



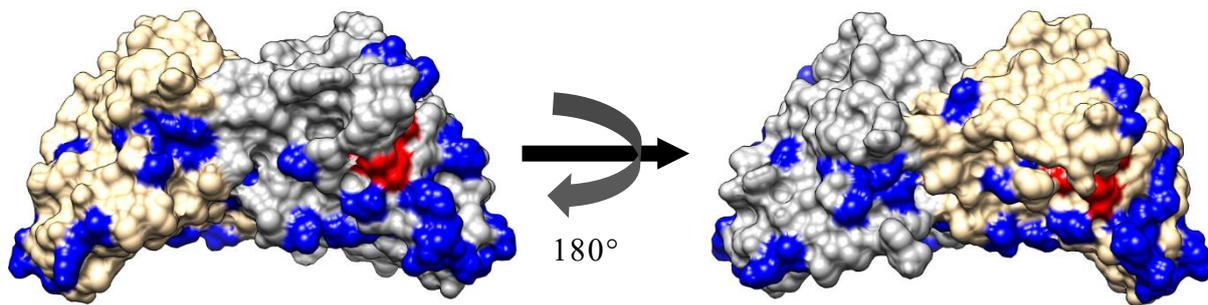
(K) GII.P17



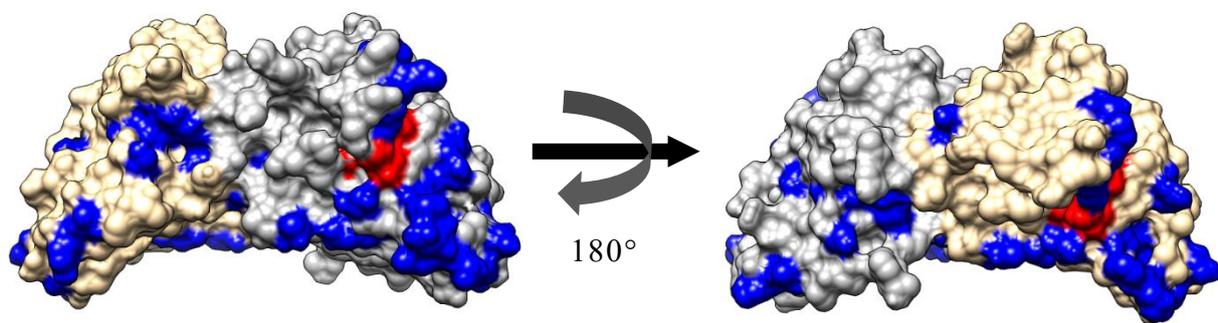
(L) GII.P21



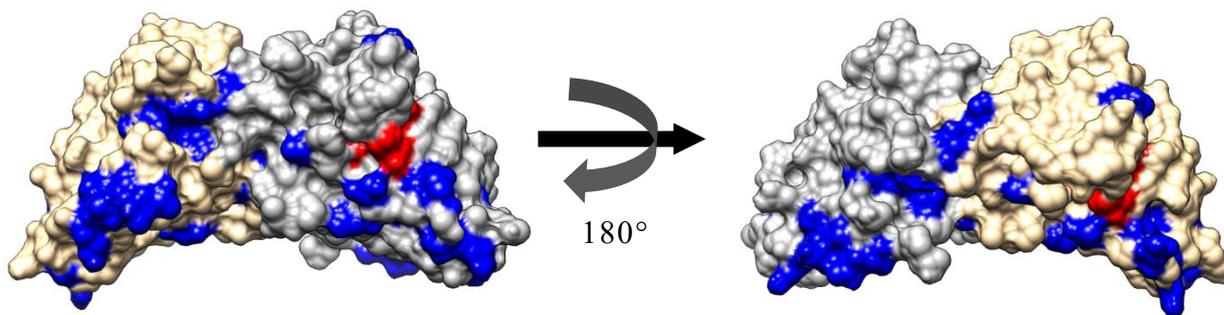
(M) GII.P24



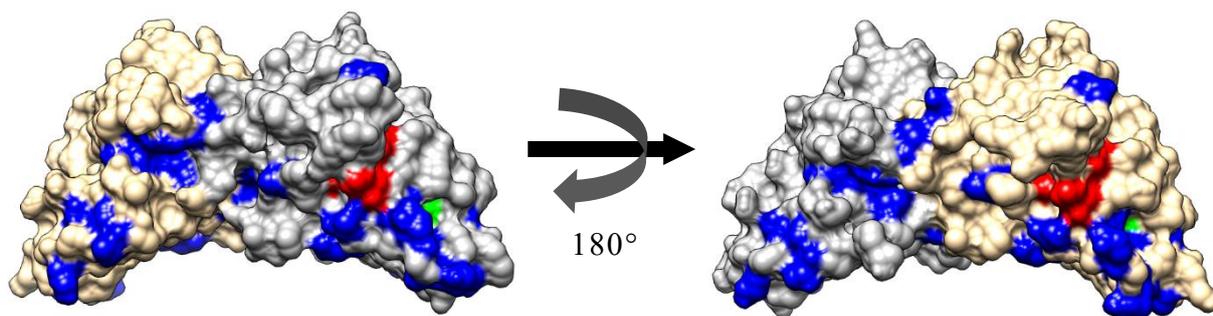
(N) GII.P25



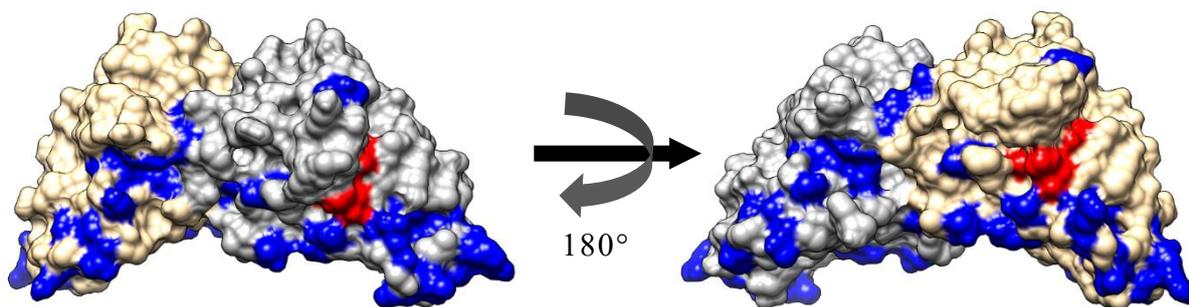
(O) GII.P30



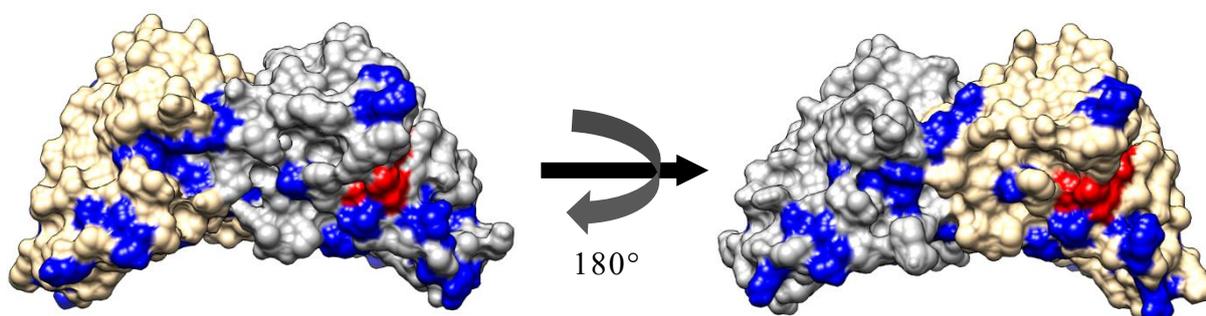
(P) GII.P31



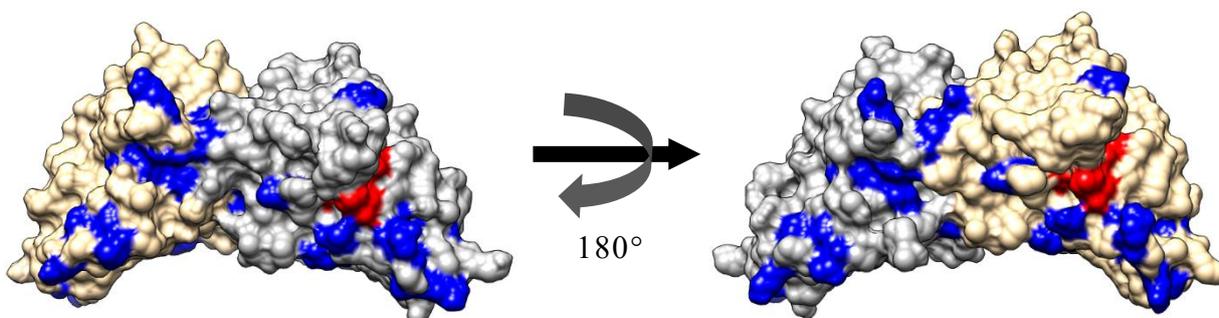
(Q) GII.P32



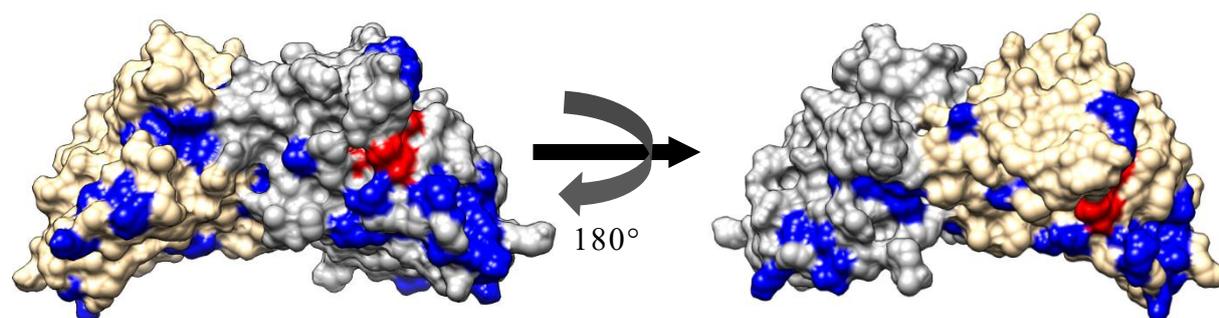
(R) GII.P33



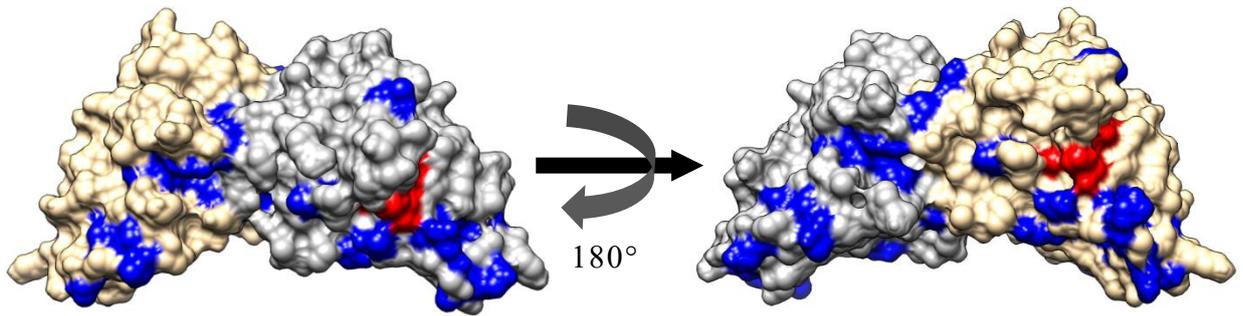
(S) GII.P35



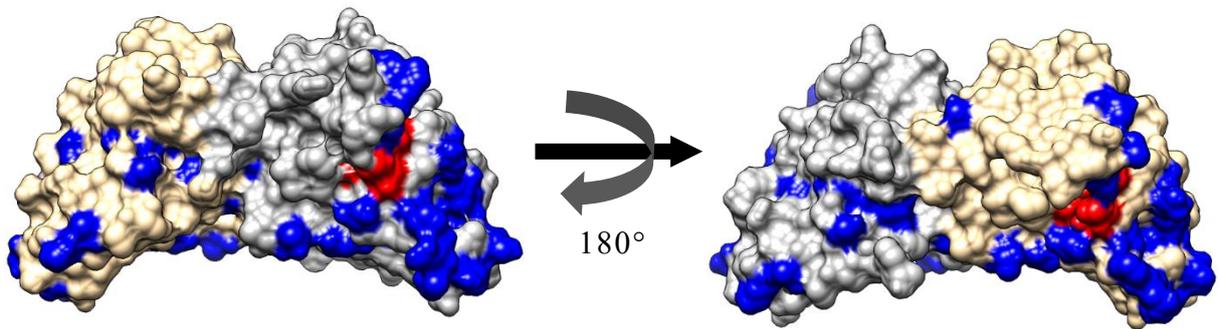
(T) GII.P37



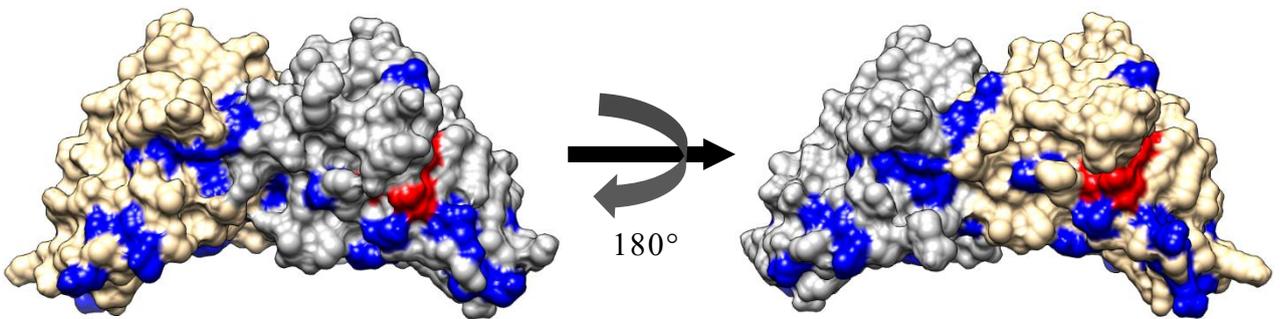
(U) GIL.P39



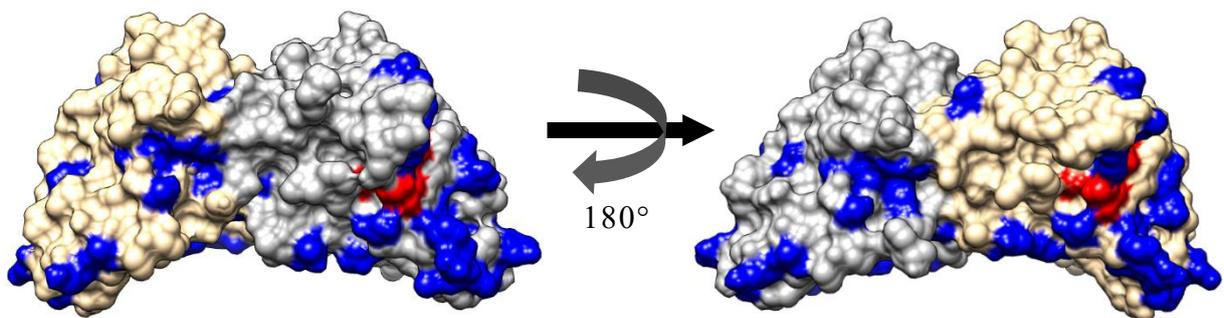
(V) GIL.P40



(W) GIL.P41



(X) GIL.PNA5



(Y) GII.PNA7

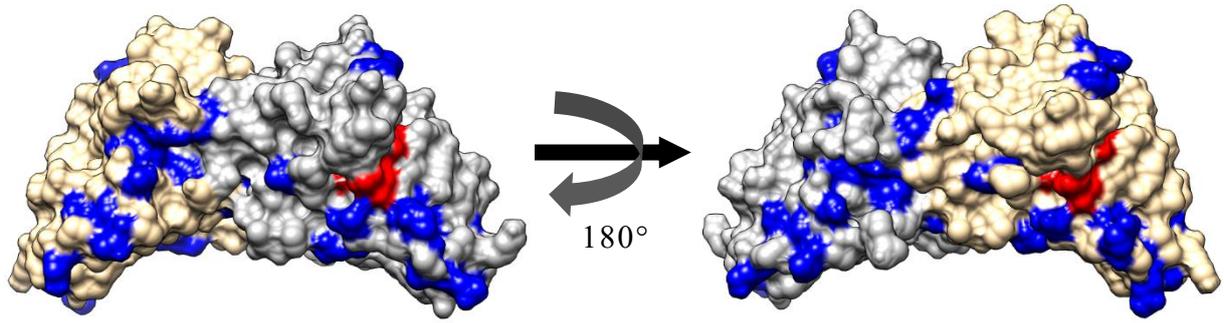
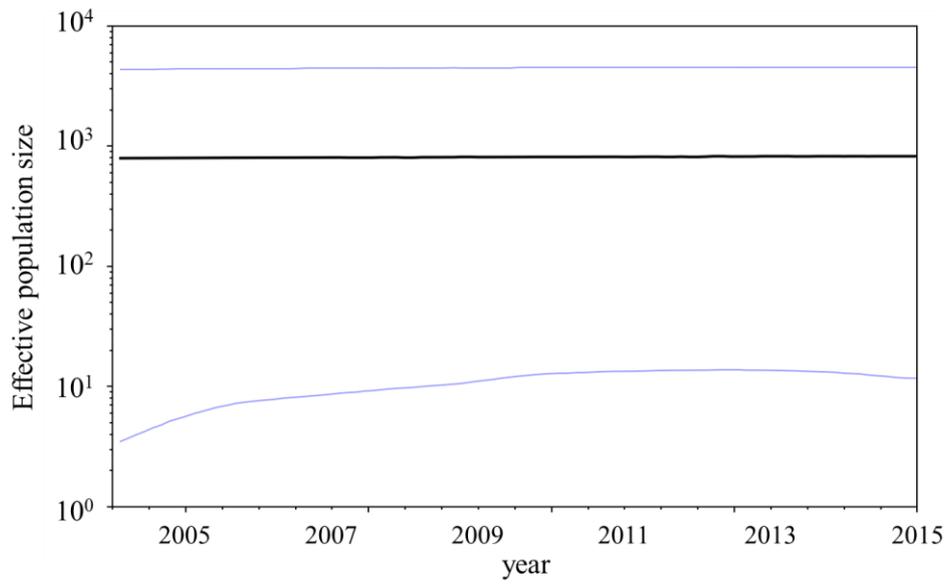
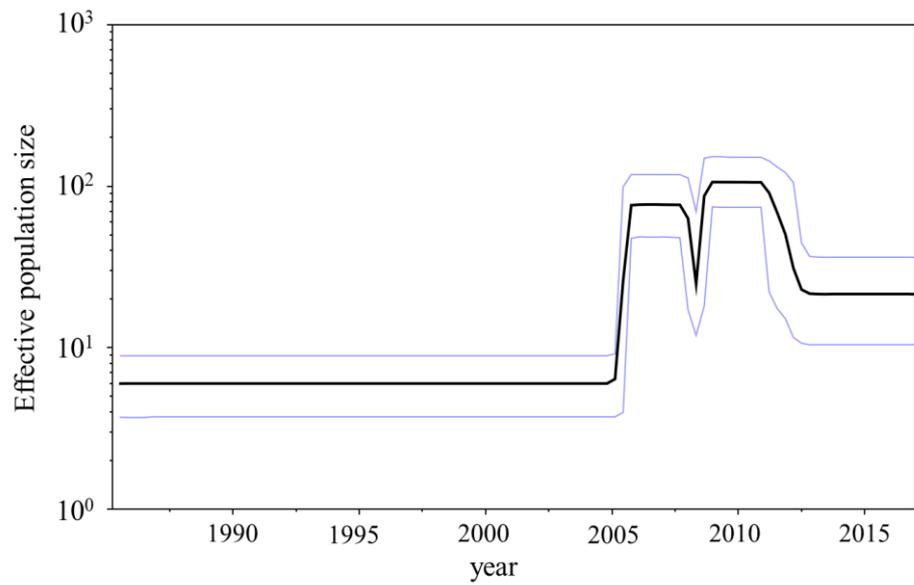


図 14 NoV GII の各遺伝子型のプロテアーゼタンパク質の立体構造モデル

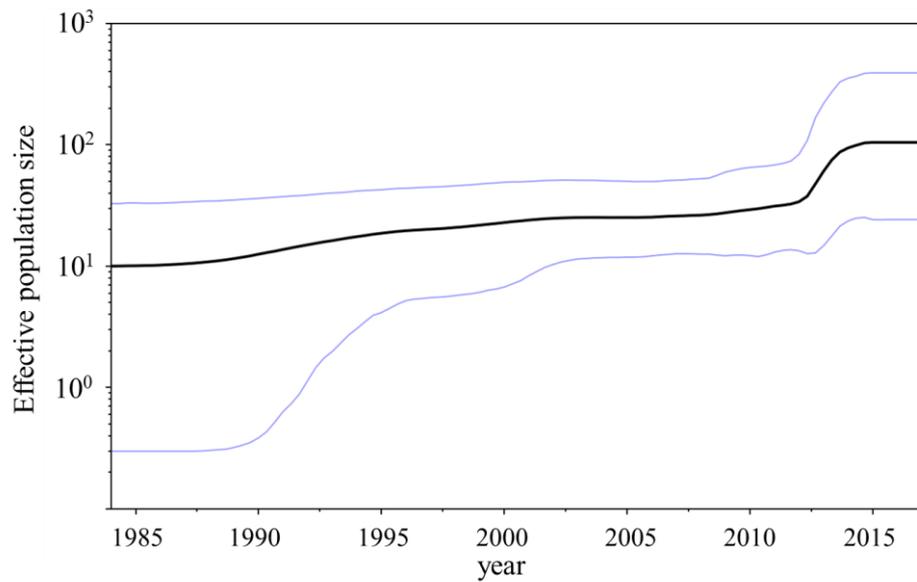
(A) GII.P2



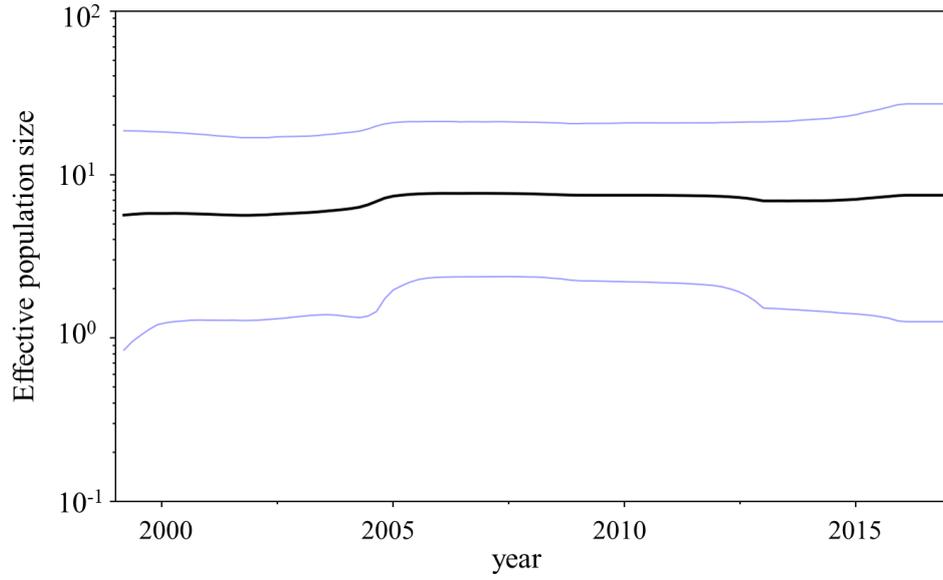
(B) GII.P4



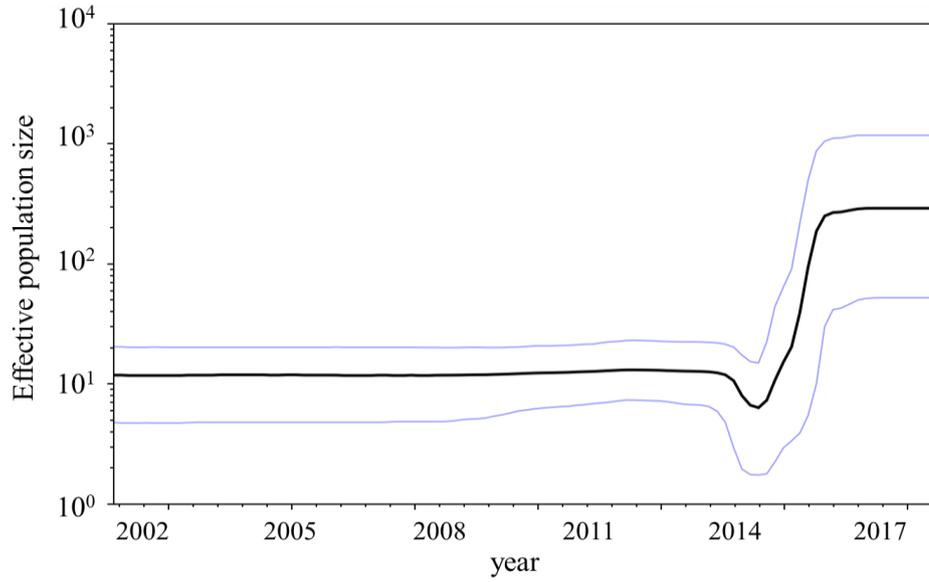
(C) GII.P7



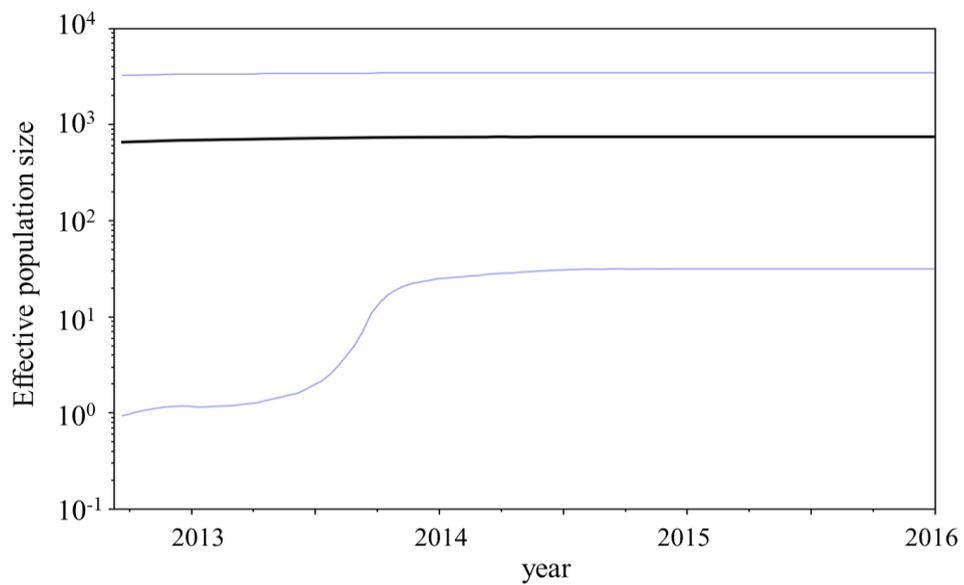
(D) GII.P12



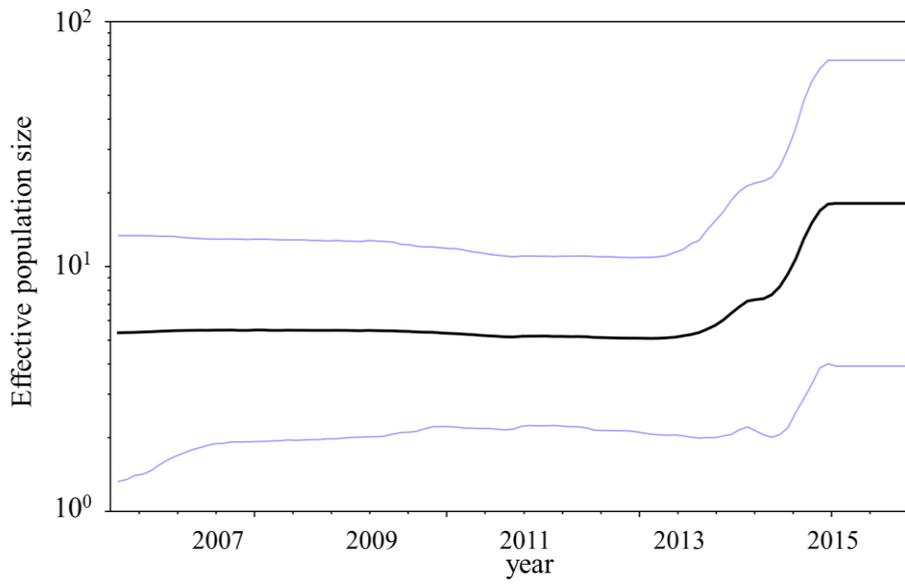
(E) GII.P16



(F) GII.P17



(G) GII.P21



(H) GII.P31

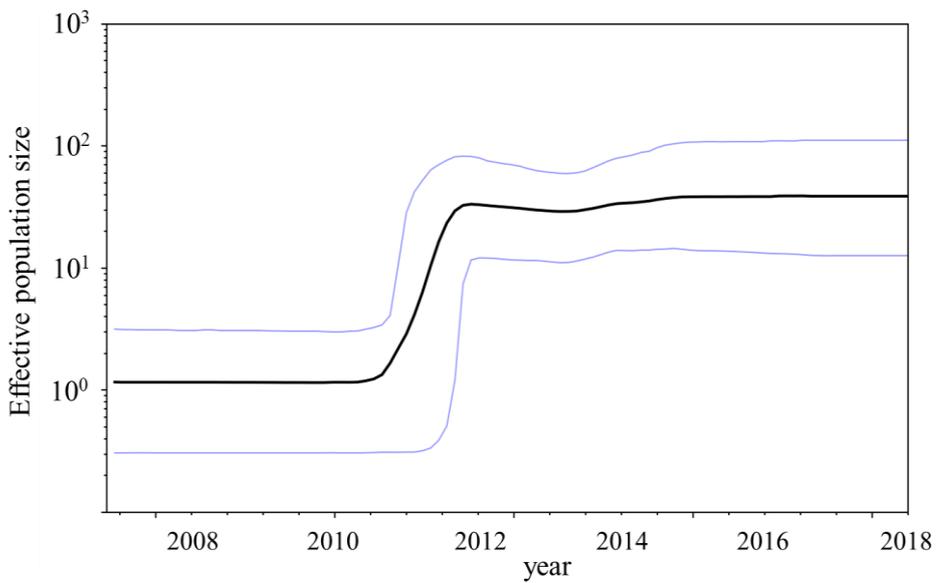


図 15 Bayesian skyline plot 法を用いた NoV GII の *Pro* 遺伝子のゲノムポピュレーションサイズの解析

表 3 NoV GII の *Pro* 遺伝子の各系統および各遺伝子型の分岐年代

| 系統 | 遺伝子型 | 分岐年代 (95% HPD) |
|----|--|-------------------|
| 1 | GII.P6-P8 and P20 | 1873 (1847–1898) |
| 2 | GII.P1-P5, P12, P16, P17, P21, P30-P33, P35, P37, P39, P41 and PNA7 | 1868 (1844–1892) |
| 3 | GII.P24, P25, P40 and PNA5 | 1966 (1956–1977) |
| | GII.P2 | 2001 (1999–2003) |
| | GII.P3 | 1993 (1992–1995) |
| | GII.P4 | 1981 (1979–1983) |
| | GII.P6 | 1961 (1956–1965) |
| | GII.P7 | 1981 (1978–1984) |
| | GII.P8 | 1983 (1979–1986) |
| | GII.P12 | 1992 (1988–1995) |
| | GII.P16 | 1992 (1988–1996) |
| | GII.P17 | 2011 (2010–2012) |
| | GII.P21 | 1998 (1995–2002) |
| | GII.P24 | 2012 (2011–2013) |
| | GII.P30 | 1970 (1967-1972) |
| | GII.P31 | 2001 (1999–2004) |
| | GII.P33 | 2003 (2000-2005) |
| | GII.P39 | 1969 (1967-1972) |
| | GII.P40 | 2000 (1998-2001) |
| | GII.P41 | 1964 (1960-1968) |

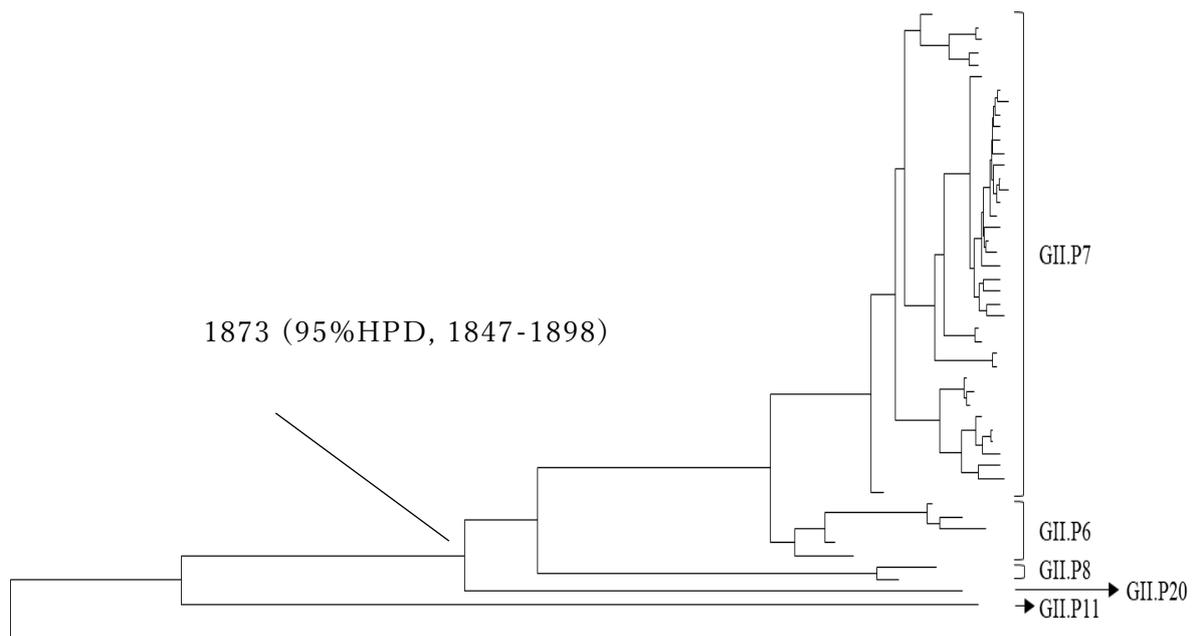
HPD : Highest Posterior Density

表 4 NoV GII プロテアーゼタンパク質のアミノ酸置換数と負の選択部位数

| 遺伝子型 | 置換部位の数 ¹ | 負の選択部位の数 ² (負の選択部位の割合 ³) |
|---------|---------------------|--|
| GII.P1 | 35 | 0 (0%) |
| GII.P2 | 38 | 0 (0%) |
| GII.P3 | 33 | 0 (0%) |
| GII.P4 | 36 | 20 (55.6%) |
| GII.P6 | 8 | 0 (0%) |
| GII.P7 | 7 | 3 (42.9%) |
| GII.P12 | 35 | 1 (2.9%) |
| GII.P16 | 35 | 6 (17.1%) |
| GII.P17 | 32 | 0 (0%) |
| GII.P21 | 35 | 1 (2.9%) |
| GII.P30 | 36 | 0 (0%) |
| GII.P31 | 36 | 1 (2.8%) |
| GII.P33 | 36 | 0 (0.0%) |
| GII.P39 | 35 | 0 (0.0%) |
| GII.P40 | 38 | 0 (0.0%) |
| GII.P41 | 35 | 0 (0.0%) |

- 1 GII.P20 株と比較したときの他の遺伝子型のプロテアーゼタンパク質の単量体当たりの置換部位の数が表されている。
- 2 置換部位における負の選択部位の数。SLAC、FEL および IFEL によって示された共通の部位を負の選択部位と特定した。
- 3 全置換部位に対して負の選択部位の占める割合。

8. 補足表と図



補足図 S2 Bayesian MCMC 法によって構築された NoV の *Pro* 遺伝子の時系列系統樹
系統 1 (GII.P6, GII.P7, GII.P8, GII.P15 および GII.P20) に着目した拡大系統樹

補足表 S6 解析に使用した株 (NoV GII 以外)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|--------------------------|---------|---|
| M87661 | GI.P1 | GI/Hu/US/1968/GI.1[P1]/Norwalk |
| HQ392821 | GII.P11 | GII/Po/CN/2009/GII.11[P11]/Ch6 |
| AY823305 | GII.P18 | GII/Po/US/2003/GII.18[P18]/OH-QW125 |
| AJ011099 | GIII.P1 | GIII/Bo/DE/1980/GIII.P1/Jena |
| NC029647 | GIV.P1 | GIV/Hu/AU/2010/GIV.P1/LakeMacquarie/NSW2680 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|--------------------------|---|
| U07611 | GII.P1 | GII/Hu/US/1971/GII.1[P1]/Hawaii |
| LC209438 | GII.P2 | GII/Hu/JP/2004/GII.2[P2]/Tochigi-86 |
| LC209440 | GII.P2 | GII/Hu/JP/2015/GII.2[P2]/Saitama-169 |
| LC209457 | GII.P2 | GII/Hu/JP/2015/GII.2[P2]/Miyagi-63 |
| LC209462 | GII.P2 | GII/Hu/JP/2006/GII.2[P2]/Hokkaido-14 |
| LC209463 | GII.P2 | GII/Hu/JP/2008/GII.2[P2]/Hokkaido-15 |
| LC209465 | GII.P2 | GII/Hu/JP/2010/GII.2[P2]/Hokkaido-16 |
| LC209469 | GII.P2 | GII/Hu/JP/2014/GII.2[P2]/Yamaguchi-014 |
| MH218655 | GII.P2 | GII/Hu/UK/2015/GII.2[P2]/NORO_187_01_10 |
| MH218734 | GII.P2 | GII/Hu/UK/2015/GII.2[P2]/NORO_95_25_01 |
| MH218735 | GII.P2 | GII/Hu/UK/2015/GII.2[P2]/NORO_96_09_03 |
| AB039782 | GII.P3 | GII/Hu/JP/1998/GII.3[P3]/SaitamaU201 |
| KJ194500 | GII.P3 | GII/Hu/NL/1995/GII.3[P3]/Amsterdam/1 |
| KJ194504 | GII.P3 | GII/Hu/NL/1995/GII.3[P3]/Amsterdam |
| AB541268 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Hokkaido5 |
| AB541272 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Iwate3 |
| AB541275 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Iwate5 |
| AB541312 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Niigata2 |
| AB541318 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Niigata5 |
| AB541320 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Osaka1 |
| AB933729 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Fukui5 |
| AB933730 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Ehime1 |
| AB933759 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/JP/20011/GII.4[P4]/Nagano26 |
| HM748973 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/AU/2009/GII.4[P4]/NSW892U |
| HQ009513 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/KR/2008/GII.4[P4]/JB-15 |
| JX439815 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/KR/2010/GII.4[P4]/Seoul1055 |
| JX439816 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/KR/2010/GII.4[P4]/Seoul1072 |
| JX439818 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/KR/2010/GII.4[P4]/Seoul1367 |
| JX445161 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/CA/2008/GII.4[P4]/AlbertaE1210 |
| JX459903 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/AU/2011/GII.4[P4]/Jannali/NSW774M |
| KC409311 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/30199 |
| KF429791 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/US/2011/GII.4[P4]/NIHIC1.5 |
| KF712507 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/NIHIC1.11 |
| MF140633 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/NL/2009/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800007 |
| MF140634 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/NL/2010/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300272 |
| MF140635 | GII.P4 (Apeldoorn 2007) | GII/Hu/NL/2010/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800016 |
| FJ537137 | GII.P4 (Bristol 1993) | GII/Hu/US/1987/GII.4[P4]/CHDC4108 |
| X86557 | GII.P4 (Bristol 1993) | GII/Hu/UK/1993/GII.4[P4]/Lordsdale |
| AB985442 | GII.P4 (Camberwell 1994) | GII/Hu/JP/1987/GII.4[P4]/2-46/Tokyo |
| AY032605 | GII.P4 (Camberwell 1994) | GII/Hu/US/1987/GII.4[P4]/MD145-12 |
| JX289821 | GII.P4 (Camberwell 1994) | GII/Hu/US/1987/GII.4[P4]/MD120-12 |
| KY424332 | GII.P4 (Camberwell 1994) | GII/Hu/US/1987/GII.4[P4]/MD104-2 |
| KY424334 | GII.P4 (Camberwell 1994) | GII/Hu/US/1987/GII.4[P4]/MD104-7 |
| KY424337 | GII.P4 (Camberwell 1994) | GII/Hu/US/1987/GII.4[P4]/MD143-4 |
| KY424339 | GII.P4 (Camberwell 1994) | GII/Hu/US/1988/GII.4[P4]/MD04-1A |
| AB447427 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Hokkaido1 |
| AB447428 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Hokkaido2 |
| AB447429 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Hokkaido3 |
| AB447430 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Hokkaido4 |
| AB447431 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Hokkaido5 |
| AB447436 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Akita1 |
| AB447438 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Akita4 |
| AB447439 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Akita5 |
| AB447443 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Toyama1 |
| AB447445 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Toyama5 |
| AB447449 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Sakai3 |
| AB447451 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Hiroshima1 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| AB447453 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Ehime1 |
| AB447455 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Ehime5 |
| AB447456 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Saga1 |
| AB541201 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Aichi1 |
| AB541212 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Akita1 |
| AB541213 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Akita2 |
| AB541214 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Akita3 |
| AB541217 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Akita5 |
| AB541220 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Aomori2 |
| AB541222 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Aomori3 |
| AB541228 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Chiba1 |
| AB541230 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Chiba2 |
| AB541232 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Chiba4 |
| AB541234 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Chiba5 |
| AB541237 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Ehime1 |
| AB541240 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Ehime3 |
| AB541241 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Ehime4 |
| AB541242 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Ehime4 |
| AB541244 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Fukui1 |
| AB541245 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Fukui2 |
| AB541247 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Fukui4 |
| AB541248 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Fukui4 |
| AB541249 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Fukui5 |
| AB541250 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Fukui5 |
| AB541252 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Hiroshima1 |
| AB541254 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Hiroshima2 |
| AB541256 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Hiroshima3 |
| AB541259 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Hiroshima5 |
| AB541262 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Hokkaido2 |
| AB541263 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Hokkaido2 |
| AB541265 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Hokkaido4 |
| AB541276 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Iwate5 |
| AB541279 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Kumamoto3 |
| AB541280 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Kumamoto4 |
| AB541282 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Miyagi2 |
| AB541290 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Miyazaki2 |
| AB541292 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Miyazaki3 |
| AB541297 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Miyazaki6 |
| AB541303 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Nagano2 |
| AB541305 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Nagano3 |
| AB541306 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Nagano3 |
| AB541307 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Nagano4 |
| AB541308 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Nagano5 |
| AB541309 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Niigata1 |
| AB541311 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Niigata2 |
| AB541314 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Niigata3 |
| AB541316 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Niigata4 |
| AB541324 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Osaka3 |
| AB541326 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Osaka4 |
| AB541329 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Osaka6 |
| AB541332 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Saga2 |
| AB541334 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Saga3 |
| AB541337 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Saga5 |
| AB541340 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Sakai1 |
| AB541343 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Sakai3 |
| AB541346 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Shimane1 |
| AB541352 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Shimane5 |
| AB541353 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Shimane5 |
| AB541354 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Toyama1 |
| AB541355 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Toyama2 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|-------------------------|---|
| AB541360 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Toyama4 |
| AB541361 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2008/GII.4[P4]/Toyama5 |
| AB933649 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Hiroshimacity3 |
| AB933651 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Hiroshimacity5 |
| AB933653 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Aichi1 |
| AB933655 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Shimane2 |
| AB933656 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Miyazaki1 |
| AB933660 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Toyama5 |
| AB933661 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Chiba1 |
| AB933663 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Chiba5 |
| AB933664 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Nagano1 |
| AB933666 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Osaka2 |
| AB933667 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Osaka3 |
| AB933668 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Osaka4 |
| AB933670 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Sakai2 |
| AB933671 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Hiroshima3 |
| AB933672 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Hiroshima4 |
| AB933675 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Hokkaido4 |
| AB933677 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Niigata3 |
| AB933678 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Niigata4 |
| AB933679 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Fukui2 |
| AB933680 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Fukui3 |
| AB933682 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Nagano3 |
| AB933684 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Sakai4 |
| AB933685 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Ehime3 |
| AB933690 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Miyazaki4 |
| AB933693 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Sakai7 |
| AB933697 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Shimane2 |
| AB933698 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Hiroshimacity2 |
| AB933699 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Akita2 |
| AB933703 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Shimane4 |
| AB933704 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Ehime1 |
| AB933706 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Saga1 |
| AB933709 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Hokkaido1 |
| AB933713 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Aomori7 |
| AB933714 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Iwate2 |
| AB933715 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Iwate4 |
| AB933716 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Iwate5 |
| AB933717 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Toyama5 |
| AB933718 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Aichi1 |
| AB933721 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Hiroshima4 |
| AB933724 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Aichi3 |
| EF684915 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/AU/2006/GII.4[P4]/Shellharbour/NSW696T |
| FJ514242 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/KR/2008/GII.4[P4]/CUK-3 |
| GQ845024 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/AU/2007/GII.4[P4]/Rathmines/NSW287R |
| GQ845366 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/AU/2008/GII.4[P4]/Westmead/NSW3639 |
| GU325839 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/US/2009/GII.4[P4]/HS194 |
| GU991353 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/CN/2008/GII.4[P4]/Shanghai/SH2 |
| JN400601 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2006/GII.4[P4]/CGMH03 |
| JN400602 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2006/GII.4[P4]/CGMH04 |
| JN400603 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2006/GII.4[P4]/CGMH05 |
| JN400606 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2006/GII.4[P4]/CGMH08 |
| JN400607 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2006/GII.4[P4]/CGMH09 |
| JN400608 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2006/GII.4[P4]/CGMH10 |
| JN400611 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2007/GII.4[P4]/CGMH13 |
| JN400614 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2007/GII.4[P4]/CGMH16 |
| JN400615 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2007/GII.4[P4]/CGMH17 |
| JN400616 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2008/GII.4[P4]/CGMH18 |
| JN400617 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2009/GII.4[P4]/CGMH19 |
| JQ613572 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/AU/2010/GII.4[P4]/StVincent/NSW217 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|-------------------------|---|
| JQ622197 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/KR/2007/GII.4[P4]/CBNU2 |
| JX445155 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/CA/2006/GII.4[P4]/AlbertaEI438 |
| JX445159 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/CA/2008/GII.4[P4]/AlbertaEI009 |
| JX445160 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/CA/2008/GII.4[P4]/AlbertaEI102 |
| JX445162 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/CA/2008/GII.4[P4]/AlbertaEI425 |
| JX445163 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/CA/2009/GII.4[P4]/AlbertaEI109 |
| JX459900 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/AU/2011/GII.4[P4]/Randwick/NSW882J |
| JX459905 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/AU/2011/GII.4[P4]/Randwick/NSW938K |
| JX459906 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/AU/2011/GII.4[P4]/Miranda/NSW850K |
| JX989073 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/CN/2010/GII.4[P4]/GZ2010-L26/Guangzhou |
| KC175343 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10051 |
| KC175345 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10062 |
| KC175348 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10078 |
| KC175357 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10148 |
| KC175360 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10162 |
| KC175370 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10199 |
| KC175372 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10204 |
| KC175373 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10222 |
| KC175374 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10223 |
| KC175376 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10236 |
| KC175377 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10238 |
| KC175379 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/10255 |
| KC175381 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/Norwalk/10296 |
| KC175390 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/20014 |
| KC175392 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/20019 |
| KC175396 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/20047 |
| KC175397 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/20066 |
| KC175402 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/20094 |
| KC175404 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/20122 |
| KC175410 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/Norwalk/20142 |
| KC409239 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/10127 |
| KC409262 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20172 |
| KC409263 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20173 |
| KC409265 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20180 |
| KC409271 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20190 |
| KC409273 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20196 |
| KC409274 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20198 |
| KC409278 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20208 |
| KC409279 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20215 |
| KC409280 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20217 |
| KC409282 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20230 |
| KC409286 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20263 |
| KC409289 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20302 |
| KC409290 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20344 |
| KC409293 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/20365 |
| KC409294 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/20373 |
| KC409295 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/20407 |
| KC409297 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/20424 |
| KC409313 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/30206 |
| KC409317 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/30257 |
| KC517365 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P4]/Taoyuan/CGMH55 |
| KC517368 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P4]/New Taipei/CGMH58 |
| KC517369 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P4]/Taoyuan/CGMH59 |
| KC517372 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P4]/New Taipei/CGMH62 |
| KC576909 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/US/2011/GII.4[P4]/NIHIC4.2 |
| KC894943 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/CN/2011/GII.4[P4]/Guangzhou/GZ2010-L91 |
| KC960611 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/20384 |
| KC960614 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/30116 |
| KC960615 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20119 |
| KF712495 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/NIHIC17.3 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|--------------------------------|---|
| KF712501 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/NIHIC17.6 |
| KF712502 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/US/2013/GII.4[P4]/NIHIC35 |
| KF712510 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/US/2010/GII.4[P4]/NIHIC2.2 |
| KJ196287 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/JP/2010/GII.4[P4]/Shimada/ASC96 |
| KJ541743 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/KR/2011/GII.4[P4]/SGU-110421 |
| KM198489 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/10101 |
| KM198494 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/10247 |
| KM198515 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2011/GII.4[P4]/C2H-31 |
| KM198517 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/30399 |
| KM198532 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/10108 |
| KM198545 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/10195 |
| KM198564 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2011/GII.4[P4]/C2H-44 |
| KM198570 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20146 |
| KM198574 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/10183 |
| KM198575 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20069 |
| KM198576 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2011/GII.4[P4]/C2H-43 |
| KM198578 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2011/GII.4[P4]/C2H-52 |
| KM198579 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/10160 |
| KM198584 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/10131 |
| KM198587 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/20153 |
| KM198588 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/10037 |
| KT152148 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/US/2006/GII.4[P4]/Minerva |
| KU311162 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/CA/2012/GII.4[P4]/AlbertaSP1 |
| MF140652 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/NL/2008/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800015 |
| MF140654 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/NL/2008/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800023 |
| MF140681 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/NL/2011/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300319 |
| MF140683 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/NL/2012/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300321 |
| MG049692 | GII.P4 (Den Haag 2006b) | GII/Hu/TW/2009/GII.4[P4]/YJB1 |
| AY587988 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | GII/Hu/UK/2002/GII.4[P4]/Oxford/B4S2 |
| AY587989 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | GII/Hu/UK/2002/GII.4[P4]/Oxford/B2S16 |
| DQ415279 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | GII/Hu/IE/2002/GII.4[P4]/Carlow |
| DQ658413 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | GII/Hu/US/2004/GII.4[P4]/MD-2004 |
| JQ798158 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | GII/Hu/US/2004/GII.4[P4]/5M |
| JX126912 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/Ohio/7 |
| JX126913 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/Ohio/7G |
| JX445152 | GII.P4 (Farmington Hills 2002) | GII/Hu/CA/2004/GII.4[P4]/AlbertaE1131 |
| EF202568 | GII.P4 (Hunter_2004) | GII/Hu/CA/2005/GII.4[P4]/Tronto/SK |
| JX445153 | GII.P4 (Hunter_2004) | GII/Hu/CA/2006/GII.4[P4]/AlbertaE1142 |
| MH413070 | GII.P4 (Hunter_2004) | GII/Hu/US/2008/GII.4[P4]/0859 |
| AB933738 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Niigata5 |
| AB933740 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Chiba2 |
| AB933741 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Chiba4 |
| AB933742 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Nagano2 |
| AB933746 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Osaka1 |
| AB933747 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Osaka5 |
| AB933748 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Ehime5 |
| AB933751 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Hiroshima5 |
| AB933753 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Ehime4 |
| AB933754 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Saga1 |
| AB933755 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Saga2 |
| AB933756 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P4]/Saga3 |
| AB933758 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Chiba6 |
| AB933762 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Hokkaido4 |
| AB933763 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Osaka2 |
| AB933765 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Aichi5 |
| AB933767 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Hokkaido3 |
| AB933769 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Nagano4 |
| AB933771 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/JP/2011/GII.4[P4]/Hiroshimacity1 |
| GQ845367 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/AU/2008/GII.4[P4]/Orange/NSW001P |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|---------------------------|---|
| HF952120 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2011/GII.4[P4]/00007876 |
| HF952130 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2011/GII.4[P4]/00007918 |
| HF952132 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2011/GII.4[P4]/00007928 |
| HF952134 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2011/GII.4[P4]/00007941 |
| HF952135 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2011/GII.4[P4]/00007952 |
| JN400621 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/TW/2010/GII.4[P4]/CGMH23 |
| JN400622 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/TW/2010/GII.4[P4]/CGMH24 |
| JN400624 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/TW/2010/GII.4[P4]/CGMH26 |
| JN595867 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2010/GII.4[P4]/New Orleans |
| JQ613552 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/AU/2010/GII.4[P4]/NSW123B |
| JQ613570 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/AU/2009/GII.4[P4]/Rockdale/NSW006D |
| JQ613571 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/AU/2010/GII.4[P4]/Miranda/NSW817L |
| JQ613573 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/AU/2010/GII.4[P4]/Helensburgh/NSW295E |
| JX445165 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/CA/2010/GII.4[P4]/AlbertaEI119 |
| JX445166 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/CA/2010/GII.4[P4]/AlbertaEI204 |
| JX445168 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/CA/2011/GII.4[P4]/AlbertaEI388 |
| JX445169 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/CA/2012/GII.4[P4]/AlbertaEI003 |
| JX448566 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/KR/2010/GII.4[P4]/Seoul/1071 |
| JX459901 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/AU/2011/GII.4[P4]/Caringbah/NSW409G |
| JX846928 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2011/GII.4[P4]/NIHIC9 |
| JX989074 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/CN/2011/GII.4[P4]/GZ2010-L87/Guangzhou |
| KC409240 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/10370 |
| KC409243 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/10411 |
| KC409301 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/20469 |
| KC409302 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/20477 |
| KC409303 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/20478 |
| KC463910 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/Ohio/684 |
| KC577174 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/CN/2011/GII.4[P4]/Jiangsu1 |
| KC960616 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/20406 |
| KC962462 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/ZA/2011/GII.4[P4]/Empangeni/8491 |
| KF429766 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2011/GII.4[P4]/NIHIC13 |
| KF429778 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/NIHIC18.1 |
| KF429788 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/NIHIC20 |
| KF509947 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/CA/2011/GII.4[P4]/AlbertaEI337 |
| KF712497 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/NIHIC27.2 |
| KJ407073 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/HS292 |
| KJ407075 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/HS288 |
| KJ685402 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/BD/2012/GII.4[P4]/BG1C0434 |
| KJ685403 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/BD/2011/GII.4[P4]/BG1C0204 |
| KJ685405 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/BD/2011/GII.4[P4]/BG1C0282 |
| KJ685408 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/BD/2011/GII.4[P4]/BG1C0066 |
| KJ685414 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/BD/2010/GII.4[P4]/BG1C0004 |
| KJ685417 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/BD/2011/GII.4[P4]/BG1C0270 |
| KJ710245 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/ZA/2011/GII.4[P4]/CapeTown/6745 |
| KM198488 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/10325 |
| KM198491 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2009/GII.4[P4]/30351 |
| KM198507 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/C2007 |
| KM198516 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/10285 |
| KM198544 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/VN/2010/GII.4[P4]/C2418 |
| KM258130 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P4]/12-AY-1 |
| KP784691 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/ZA/2009/GII.4[P4]/Johannesburg/4175 |
| KP784692 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/ZA/2011/GII.4[P4]/Johannesburg/7028 |
| KP784693 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/ZA/2011/GII.4[P4]/Empangeni/8501 |
| KP784694 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/ZA/2012/GII.4[P4]/Empangeni/8604 |
| KP784695 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/ZA/2012/GII.4[P4]/Empangeni/9693 |
| KP784698 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/ZA/2012/GII.4[P4]/Johannesburg/BW |
| KY905331 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/AU/2016/GII.4[P4]/NSW789Z |
| KY947546 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2015/GII.4[P4]/Titusville7426 |
| MF140641 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2013/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800009 |
| MF140643 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2013/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300307 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|---------------------------|---|
| MF140644 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2014/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800018 |
| MF140649 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2010/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800012 |
| MF140669 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2012/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300296 |
| MF140670 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2013/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300297 |
| MF140690 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2012/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800011 |
| MF140693 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2011/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800020 |
| MF140695 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2013/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300281 |
| MF140696 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2013/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300282 |
| MF140697 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/NL/2014/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300283 |
| MG002632 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/AU/2017/GII.4[P4]/BNE3 |
| MG002634 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/AU/2017/GII.4[P4]/BNE5 |
| MH218606 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P4]/NORO_135_30_01 |
| MH218607 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P4]/NORO_136_20_02 |
| MH218610 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P4]/NORO_139_24_10 |
| MH218612 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P4]/NORO_141_02_11 |
| MH218617 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P4]/NORO_147_05_01 |
| MH218652 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P4]/NORO_184_23_09 |
| MH218665 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P4]/NORO_207_07_12 |
| MH218669 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P4]/NORO_211_16_12 |
| MH218670 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P4]/NORO_212_17_12 |
| MH218691 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2016/GII.4[P4]/NORO_234_25_01 |
| MH218695 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P4]/NORO_32_19_06 |
| MH218710 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P4]/NORO_53_19_07 |
| MH218714 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P4]/NORO_58-1_13_10 |
| MH413069 | GII.P4 (New Orleans 2009) | GII/Hu/US/2010/GII.4[P4]/10149 |
| AY741811 | GII.P4 (US95_96) | GII/Hu/GE/1997/GII.4[P4]/Dresden174/pUS-NorII |
| KJ407076 | GII.P4 (US95_96) | GII/Hu/US/2001/GII.4[P4]/HS66 |
| AB447433 | GII.P4 (Yerseke_2006a) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Aomori2 |
| AB447458 | GII.P4 (Yerseke_2006a) | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P4]/Saga5 |
| AB541267 | GII.P4 (Yerseke_2006a) | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P4]/Hokkaido5 |
| JX445156 | GII.P4 (Yerseke_2006a) | GII/Hu/CA/2008/GII.4[P4]/AlbertaE1498 |
| KC631814 | GII.P4 (Yerseke_2006a) | GII/Hu/US/2011/GII.4[P4]/MI001 |
| EF187497 | GII.P4 | GII/Hu/NZ/2006/GII.4[P4]/Kenepuru/NZ327 |
| EU921344 | GII.P4 | GII/Hu/IN/2006/GII.4[P4]/Pune/PC15 |
| FJ537136 | GII.P4 | GII/Hu/US/1988/GII.4[P4]/CHDC3967 |
| JN400599 | GII.P4 | GII/Hu/TW/2006/GII.4[P4]/CGMH01 |
| JX445154 | GII.P4 | GII/Hu/CA/2006/GII.4[P4]/AlbertEI190 |
| KC962453 | GII.P4 | GII/Hu/ZA/2010/GII.4[P4]/Bushbuckridge/5928 |
| KF429787 | GII.P4 | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/NIHIC28.5 |
| KF712503 | GII.P4 | GII/Hu/US/2012/GII.4[P4]/NIHIC28.3 |
| KY947547 | GII.P4 | GII/Hu/US/2014/GII.4[P4]/Ellsworth 7118 |
| MF140655 | GII.P4 | GII/Hu/NL/2009/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800013 |
| MF140658 | GII.P4 | GII/Hu/NL/2009/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300265 |
| MF140663 | GII.P4 | GII/Hu/NL/2010/GII.4[P4]/Rotterdam/E7800021 |
| MF140665 | GII.P4 | GII/Hu/NL/2010/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300288 |
| MF140666 | GII.P4 | GII/Hu/NL/2011/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300289 |
| MF140667 | GII.P4 | GII/Hu/NL/2011/GII.4[P4]/Rotterdam/E1300290 |
| KJ196288 | GII.P5 | GII/Hu/JP/2002/GII.5[P5]/Saitama/T52 |
| AB039778 | GII.P6 | GII/Hu/JP/1997/GII.6[P6]/Saitama U16 |
| HQ169542 | GII.P6 | GII/Hu/US/2005/GII.6[P6]/186 |
| JX989075 | GII.P6 | GII/Hu/CN/2011/GII.6[P6]/GZ2010-L96/Guangzhou |
| KC576910 | GII.P6 | GII/Hu/SN/1976/GII.6[P6]/S9c |
| KY424346 | GII.P6 | GII/Hu/US/1971/GII.6[P6]/HenrytonH2 |
| AB039776 | GII.P7 | GII/Hu/JP/1997/GII.6[P7]/Saitama U3 |
| EF670650 | GII.P7 | GII/Hu/CN/2006/GII.14[P7]/Shanxi/50106 |
| GU017903 | GII.P7 | GII/Hu/JP/2008/GII.14[P7]/8533/Maizuru |
| JX846927 | GII.P7 | GII/Hu/US/1984/GII.6[P7]/CHDC4073 |
| KJ196278 | GII.P7 | GII/Hu/JP/2007/GII.14[P7]/Sendai/YG99 |
| KJ196295 | GII.P7 | GII/Hu/JP/2010/GII.7[P7]/Musashimurayama |

太字の株は本研究において遺伝子型が推定された。

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|-----------------------|---------|---|
| KJ407072 | GII.P7 | GII/Hu/US/2010/GII.6[P7]/HS245 |
| KM198498 | GII.P7 | GII/Hu/VN/2009/GII.6[P7]/20088 |
| KM198519 | GII.P7 | GII/Hu/VN/2009/GII.6[P7]/30082 |
| KM198531 | GII.P7 | GII/Hu/VN/2009/GII.6[P7]/30116 |
| KM198534 | GII.P7 | GII/Hu/VN/2010/GII.6[P7]/30443 |
| KM198549 | GII.P7 | GII/Hu/VN/2010/GII.6[P7]/30473 |
| KU935739 | GII.P7 | GII/Hu/CN/2015/GII.6[P7]/0907-26 |
| KX158281 | GII.P7 | GII/Hu/CN/2015/GII.6[P7]/14-55 |
| KX268709 | GII.P7 | GII/Hu/US/2014/GII.6[P7]/Maryland |
| KX752057 | GII.P7 | GII/Hu/CN/2009/GII.6[P7]/Beijing |
| KY424344 | GII.P7 | GII/Hu/US/2012/GII.6[P7]/BethesdaD21 |
| MF140645 | GII.P7 | GII/Hu/NL/2013/GII.7[P7]/Rotterdam/E1300273 |
| MF140647 | GII.P7 | GII/Hu/NL/2013/GII.7[P7]/Rotterdam/E1300275 |
| MF140679 | GII.P7 | GII/Hu/NL/2014/GII.6[P7]/Rotterdam/E1300314 |
| MF140680 | GII.P7 | GII/Hu/NL/2014/GII.6[P7]/Rotterdam/E1300315 |
| MF802550 | GII.P7 | GII/Hu/CN/2016/GII.6[P7]/12025 |
| MG557654 | GII.P7 | GII/Hu/ET/2016/GII.6[P7]/P3 |
| MG571778 | GII.P7 | GII/Hu/VE/2015/GII.6[P7]/V4B |
| MG674720 | GII.P7 | GII/Hu/CN/2017/GII.6[P7]/Fengtai |
| MH218639 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2014/GII.6[P7]/NORO_170_23_09 |
| MH218640 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.6[P7]/NORO_171_09_03 |
| MH218641 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.6[P7]/NORO_172_02_04 |
| MH218642 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.6[P7]/NORO_173_08_05 |
| MH218643 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.6[P7]/NORO_174_03_06 |
| MH218650 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.6[P7]/NORO_182_19_09 |
| MH218658 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.7[P7]/NORO_197_04_11 |
| MH218661 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.7[P7]/NORO_200_25_11 |
| MH218667 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.6[P7]/NORO_209_15_12 |
| MH218673 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.6[P7]/NORO_215_18_12 |
| MH218687 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2016/GII.6[P7]/NORO_229_12_01 |
| MH218692 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2016/GII.7[P7]/NORO_236_29_01 |
| MH218719 | GII.P7 | GII/Hu/UK/2015/GII.6[P7]/NORO_68-7_18_03 |
| MH791993 | GII.P7 | GII/Hu/US/2017/GII.6[P7]/ST368 |
| AB039780 | GII.P8 | GII/Hu/JP/1998/GII.8[P8]/Saitama U25 |
| JX846926 | GII.P8 | GII/Hu/US/1988/GII.7[P8]/CHDC3936 |
| AB220921 | GII.P12 | GII/Hu/JP/2005/GII.4[P12]/Chiba/04-1050 |
| AB220922 | GII.P12 | GII/Hu/JP/2005/GII.4[P12]/Sakai/04-179 |
| AB447448 | GII.P12 | GII/Hu/JP/2006/GII.4[P12]/Sakai2 |
| AB933728 | GII.P12 | GII/Hu/JP/2009/GII.4[P12]/Akita5 |
| AF504671 | GII.P12 | GII/Hu/VN/2000/GII.10[P12]/026 |
| GU980585 | GII.P12 | GII/Hu/KR/2006/GII.3[P12]/CBNU |
| GU991355 | GII.P12 | GII/Hu/CN/2009/GII.3[P12]/Shanghai/SH312 |
| KF306213 | GII.P12 | GII/Hu/CN/2013/GII.3[P12]/Jingzhou/2013402 |
| KJ196276 | GII.P12 | GII/Hu/JP/2002/GII.13[P12]/Saitama/T80 |
| KJ196282 | GII.P12 | GII/Hu/JP/2001/GII.12[P12]/Saitama/T15 |
| KJ196294 | GII.P12 | GII/Hu/JP/2000/GII.12[P12]/Saitama/KU16 |
| KY348697 | GII.P12 | GII/Hu/CN/2013/GII.3[P12]/Guangzhou/GZ2013-L20 |
| KY905334 | GII.P12 | GII/Hu/AU/2016/GII.3[P12]/QLDB207 |
| LC209435 | GII.P12 | GII/Hu/JP/2004/GII.2[P12]/Tochigi-92 |
| LC421227 | GII.P12 | GII/Hu/JP/2017/GII.4[P12]/330077/Tokyo |
| MH260494 | GII.P12 | GII/Hu/US/2017/GII.3[P12]/ST173 |
| NC_029646 | GII.P12 | GII/Hu/JP/1999/GII.12[P12]/Norovirus GII |
| KC464505 | GII.P16 | GII/Hu/TW/2011/GII.2[P16]/CGMH47 |
| KF895841 | GII.P16 | GII/Hu/RU/2012/GII.3[P16]/Smolensk/S12-31 |
| KF944111 | GII.P16 | GII/Hu/RU/2011/GII.3[P16]/Novosibirsk/Nsk-N1648 |
| KJ196286 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2002/GII.17[P16]/Saitama/T87 |
| KJ407074 | GII.P16 | GII/Hu/US/2011/GII.2[P16]/HS255 |
| KM036380 | GII.P16 | GII/Hu/TW/2013/GII.13[P16]/New/Taipei/13-BA-1 |
| KT779557 | GII.P16 | GII/Hu/RU/2012/GII.3[P16]/Omsk/O1370 |
| KX907727 | GII.P16 | GII/Hu/US/2015/GII.4[P16]/CA3477 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|--------------------------|---------|---|
| KY771081 | GII.P16 | GII/Hu/HK/2016/GII.2[P16]/CUHK-NS-1082 |
| KY865306 | GII.P16 | GII/Hu/US/2016/GII.2[P16]/Santa Rosa 1764 |
| KY865307 | GII.P16 | GII/Hu/US/2016/GII.2[P16]/Nashville 2122 |
| KY887601 | GII.P16 | GII/Hu/UK/2016/GII.4[P16]/NOR-2565 |
| KY887602 | GII.P16 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P16]/NOR-2516 |
| KY887604 | GII.P16 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P16]/NOR-2518 |
| KY887605 | GII.P16 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P16]/NOR-2520 |
| KY887606 | GII.P16 | GII/Hu/UK/2016/GII.3[GII.P16]/NOR-2598 |
| KY905335 | GII.P16 | GII/Hu/AU/2016/GII.4[P16]/QLDB309 |
| KY905337 | GII.P16 | GII/Hu/AU/2016/GII.2[P16]/QLDB512 |
| KY947548 | GII.P16 | GII/Hu/US/2016/GII.13[P16]/Carlsbad 4246 |
| KY947549 | GII.P16 | GII/Hu/US/2016/GII.4[P16]/CS4243 |
| LC145786 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Akita8 |
| LC145788 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Niigata5 |
| LC145789 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Fukui1 |
| LC145790 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Fukui2 |
| LC145792 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Saitama5 |
| LC145795 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Hiroshimacy1 |
| LC145803 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2014/GII.2[P16]/Osaka5 |
| LC145808 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2014/GII.2[P16]/Ehime5 |
| LC175468 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2016/GII.4[P16]/Kawasaki194 |
| LC209432 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Tochigi-30 |
| LC209434 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2014/GII.2[P16]/Tochigi-17 |
| LC209441 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2014/GII.2[P16]/Saitama-126 |
| LC209442 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2013/GII.2[P16]/Saitama-125 |
| LC209445 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Saitama-122 |
| LC209446 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Saitama-121 |
| LC209447 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2011/GII.2[P16]/Saitama-51 |
| LC209453 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2011/GII.2[P16]/Osaka-023 |
| LC209454 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2010/GII.2[P16]/Osaka-019 |
| LC209455 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2013/GII.2[P16]/Miyagi-8 |
| LC209458 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2014/GII.2[P16]/Kanagawa-52 |
| LC209459 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2010/GII.2[P16]/Kanagawa-51 |
| LC209461 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2009/GII.2[P16]/Kanagawa-49 |
| LC209466 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Hokkaido-18 |
| LC209470 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2014/GII.2[P16]/Hiroshima-30 |
| LC209475 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2013/GII.2[P16]/Ehime-9 |
| LC209476 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2013/GII.2[P16]/Ehime-8 |
| LC209477 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2013/GII.2[P16]/Ehime-6 |
| LC209478 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2012/GII.2[P16]/Ehime-46 |
| LC209479 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2011/GII.2[P16]/Ehime-45 |
| LC209480 | GII.P16 | GII/Hu/JP/2010/GII.2[P16]/Ehime-44 |
| MF167650 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/JSCZ201703-19 |
| MF802551 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/120952/ |
| MG002630 | GII.P16 | GII/Hu/AU/2017/GII.4[P16]/BNE1 |
| MG002631 | GII.P16 | GII/Hu/AU/2017/GII.4[P16]/BNE2 |
| MG002633 | GII.P16 | GII/Hu/AU/2017/GII.4[P16]/BNE4 |
| MG572182 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.1[P16]/SDJN170450 |
| MG745985 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/GZ60 |
| MG745986 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/GZ72 |
| MG745987 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/GZ78 |
| MG745991 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/GZ1619 |
| MG745992 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/GZ1621 |
| MG745993 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/GZ2043 |
| MG745994 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/GZ2113 |
| MG745996 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/GZ28491 |
| MG745998 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/GZ28587 |
| MG745999 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/GZ28626 |
| MG746000 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/GZ29003 |
| MG746003 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/FJ16235606 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|--------------------------|---------|---|
| MG746005 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/BJSYL53 |
| MG746006 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/BJSYL75 |
| MG746008 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/CQ031 |
| MG746009 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/CQ035 |
| MG746012 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/GX170034-4 |
| MG746015 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/GZ27188 |
| MG746017 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/HNCD7 |
| MG746018 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/JNCH4 |
| MG746021 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/JSWXJINYQ |
| MG746022 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/JSYZ25 |
| MG746024 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/HNLD01 |
| MG746026 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/LNLY502 |
| MG746027 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/CQ1 |
| MG746028 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/CQ5 |
| MG746029 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/SC1 |
| MG746031 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/LNSY3 |
| MG746032 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/SZ45 |
| MG746033 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/SZ123 |
| MG746034 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/SZ127 |
| MG746035 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/SZ136 |
| MG746037 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/SZ205 |
| MG746038 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/SZ325 |
| MG746040 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/BJHD1608Y123 |
| MG746041 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/BJFT359 |
| MG746043 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/BJFT463 |
| MG746045 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2017/GII.2[P16]/BJFT694 |
| MH218591 | GII.P16 | GII/Hu/UK/2014/GII.17[P16]/NORO_121_30_11 |
| MH260478 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.2[P16]/STMB |
| MH260479 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.4[P16]/ST709 |
| MH260482 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.4[P16]/ST480 |
| MH260483 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.4[P16]/ST466 |
| MH260489 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.4[P16]/ST295 |
| MH260491 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.4[P16]/ST256 |
| MH260499 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.4[P16]/ST155 |
| MH260501 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.2[P16]/ST136 |
| MH260506 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.4[P16]/ST109 |
| MH260508 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.4[P16]/ST103 |
| MH260509 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.2[P16]/ST97 |
| MH608287 | GII.P16 | GII/Hu/CM/2014/GII.13[P16]/CMRHP59 |
| MH791994 | GII.P16 | GII/Hu/US/2017/GII.4[P16]/ST104 |
| MH979229 | GII.P16 | GII/Hu/TW/2018/GII.2[P16]/CGMH1420 |
| NC_039476 | GII.P16 | GII/Hu/CN/2016/GII.2[P16]/BJSYMQ |
| NC_039477 | GII.P16 | GII/Hu/UK/2016/GII.4[P16]/NorovirusGII |
| AB983218 | GII.P17 | GII/Hu/JP/2014/GII.17[P17]/Kawasaki323 |
| KP676383 | GII.P17 | GII/Hu/CN/2013/GII.17[P17]/Nanjing010141 |
| KP998539 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2014/GII.17[P17]/CUHK-NS-463 |
| KR154230 | GII.P17 | GII/Hu/TW/2015/GII.17[P17]/CGMH69 |
| KR154231 | GII.P17 | GII/Hu/TW/2015/GII.17[P17]/CGMH70 |
| KT326180 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2014/GII.17[P17]/CUHK-NS-405 |
| KT326181 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2015/GII.17[P17]/CUHK-NS-649 |
| KT326182 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2015/GII.17[P17]/CUHK-NS-667 |
| KT780394 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2014/GII.17[P17]/CUHK-NS-469 |
| KT780395 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2014/GII.17[P17]/CUHK-NS-482 |
| KT780397 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2014/GII.17[P17]/CUHK-NS-494 |
| KT780401 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2015/GII.17[P17]/CUHK-NS-517 |
| KT780406 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2015/GII.17[P17]/CUHK-NS-600 |
| KT780410 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2015/GII.17[P17]/CUHK-NS-637 |
| KT780413 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2015/GII.17[P17]/CUHK-NS-653 |
| KT780414 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2015/GII.17[P17]/CUHK-NS-655 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|--------------------------|---------|--|
| KT970372 | GII.P17 | GII/Hu/CN/2015/GII.17[P17]/Guangzhou/GZ2015-L325 |
| KT970375 | GII.P17 | GII/Hu/CN/2015/GII.17[P17]/Guangzhou/GZ2015-L340 |
| KT970377 | GII.P17 | GII/Hu/CN/2015/GII.17[P17]/Guangzhou/GZ2015-L362 |
| KT992790 | GII.P17 | GII/Hu/CN/2015/GII.17[P17]/HKkaohao/Nanyang |
| KU557783 | GII.P17 | GII/Hu/CN/2015/GII.17[P17]/35-0584/GD-JM |
| KU557788 | GII.P17 | GII/Hu/CN/2013/GII.17[P17]/2238/GD-JM |
| KU561249 | GII.P17 | GII/Hu/HK/2015/GII.17[P17]/CUHK-NS-616 |
| KU561251 | GII.P17 | GII/Hu/KR/2013/GII.17[P17]/CAU-85 |
| KX356908 | GII.P17 | GII/Hu/CN/2015/GII.17[P17]/KM1509 |
| KY392868 | GII.P17 | GII/Hu/BR/2015/GII.17[P17]/LVCA_24785 |
| KY424349 | GII.P17 | GII/Hu/US/2014/GII.17[P17]/GaithersburgD7 |
| KY905332 | GII.P17 | GII/Hu/AU/2015/GII.17[P17]/NSW543Q |
| LC043167 | GII.P17 | GII/Hu/JP/2013/GII.17[P17]/Saitama5203 |
| LC043305 | GII.P17 | GII/Hu/JP/2014/GII.17[P17]/Nagano8-1 |
| MF918359 | GII.P17 | GII/Hu/CN/2015/GII.17[P17]/GX213 |
| MH218689 | GII.P17 | GII/Hu/UK/2016/GII.17[P17]/NORO_231_20_01 |
| EU424333 | GII.P20 | GII/Hu/DE/2005/GII.20[P20]/Leverkusen267 |
| EU921389 | GII.P21 | GII/Hu/IN/2007/GII.3[P21]/PC52 |
| KJ196284 | GII.P21 | GII/Hu/JP/2007/GII.21[P21]/YO284 |
| KM198493 | GII.P21 | GII/Hu/VN/2010/GII.3[P21]/30468 |
| KM198496 | GII.P21 | GII/Hu/VN/2010/GII.3[P21]/20419 |
| KM198509 | GII.P21 | GII/Hu/VN/2010/GII.3[P21]/20479 |
| KM198511 | GII.P21 | GII/Hu/VN/2011/GII.3[P21]/C2H-24 |
| KM198529 | GII.P21 | GII/Hu/VN/2011/GII.3[P21]/C2H-27 |
| KM198547 | GII.P21 | GII/Hu/VN/2011/GII.3[P21]/C2H-47 |
| KM198563 | GII.P21 | GII/Hu/VN/2010/GII.3[P21]/C2365 |
| KX079488 | GII.P21 | GII/Hu/KR/2015/GII.21[P21]/JW |
| MF140684 | GII.P21 | GII/Hu/NL/2011/GII.3[P21]/E1300322 |
| MF140685 | GII.P21 | GII/Hu/NL/2011/GII.3[P21]/E1300323 |
| MF140686 | GII.P21 | GII/Hu/NL/2012/GII.3[P21]/E1300324 |
| MF140687 | GII.P21 | GII/Hu/NL/2012/GII.3[P21]/E1300325 |
| MF140688 | GII.P21 | GII/Hu/NL/2012/GII.3[P21]/E1300326 |
| MF140689 | GII.P21 | GII/Hu/NL/2012/GII.3[P21]/E1300327 |
| MH218573 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_103-1_07_07 |
| MH218575 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_105_05_07 |
| MH218577 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_107_11_07 |
| MH218580 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_110_06_08 |
| MH218583 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_113_04_09 |
| MH218584 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_114_14_09 |
| MH218587 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_117_01_11 |
| MH218589 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_119_27_11 |
| MH218590 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_120_28_11 |
| MH218593 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_123_02_01 |
| MH218594 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_124_10_01 |
| MH218595 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_125_19_01 |
| MH218596 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_126_17_02 |
| MH218597 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_127_05_03 |
| MH218599 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_128_07_03 |
| MH218600 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_129_16_03 |
| MH218601 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_130_25_03 |
| MH218602 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_131_08_04 |
| MH218603 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_132_01_05 |
| MH218618 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_147-2_10_12 |
| MH218630 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_160_14_04 |
| MH218646 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2016/GII.3[P21]/NORO_177-2_26_01 |
| MH218651 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.13[P21]/NORO_183_23_09 |
| MH218653 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_185_28_09 |
| MH218654 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2015/GII.3[P21]/NORO_186_28_09 |
| MH218690 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2016/GII.3[P21]/NORO_232_20_01 |
| MH218712 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_55_15_02 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|--------------------------|---------|---|
| MH218732 | GII.P21 | GII/Hu/UK/2014/GII.3[P21]/NORO_93_03_12 |
| MG495081 | GII.P24 | GII/Hu/PE/2014/GII.24[P24]/Loreto6424 |
| MG495084 | GII.P24 | GII/Hu/US/2013/GII.24[P24]/EdenPrairie5457 |
| MG495083 | GII.P25 | GII/Hu/BD/2012/GII.25[P25]/Dhaka1928 |
| AY134748 | GII.P30 | GII/Hu/US/1976/GII.2[P30]/Snow Mountain |
| JX846925 | GII.P30 | GII/Hu/MY/1978/GII.2[P30]/KL109 |
| KC597138 | GII.P30 | GII/Hu/US/1975/GII.2[P30]/CHDC2596 |
| KF429769 | GII.P30 | GII/Hu/US/1975/GII.2[P30]/SnowMountRS |
| AB541319 | GII.P31 | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P31]/Osaka1 |
| AB541321 | GII.P31 | GII/Hu/JP/2007/GII.4[P31]/Osaka2 |
| EU921388 | GII.P31 | GII/Hu/IN/2007/GII.4[P31]/PC51 |
| GQ845369 | GII.P31 | GII/Hu/AU/2008/GII.4[P31]/NSW3901 |
| JX459907 | GII.P31 | GII/Hu/AU/2012/GII.4[P31]/NSW3309 |
| JX459908 | GII.P31 | GII/Hu/AU/2012/GII.4[P31]/NSW0514 |
| KC175323 | GII.P31 | GII/Hu/HK/2012/GII.4[P31]/CUHK3630 |
| KC517361 | GII.P31 | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P31]/CGMH51 |
| KC517362 | GII.P31 | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P31]/CGMH52 |
| KC517364 | GII.P31 | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P31]/CGMH54 |
| KC517376 | GII.P31 | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P31]/CGMH66 |
| KC517377 | GII.P31 | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P31]/CGMH67 |
| KC517378 | GII.P31 | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P31]/CGMH68 |
| KC577175 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2012/GII.4[P31]/Jiangsu2 |
| KC631827 | GII.P31 | GII/Hu/HK/2012/GII.4[P31]/CUHK6080 |
| KF306214 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2013/GII.4[P31]/Jingzhou/2013403 |
| KF509946 | GII.P31 | GII/Hu/CA/2012/GII.4[P31]/AlbertaEI063 |
| KJ196281 | GII.P31 | GII/Hu/JP/2012/GII.4[P31]/Fukuyama/5 |
| KJ196293 | GII.P31 | GII/Hu/JP/2012/GII.4[P31]/Fukuyama/1 |
| KJ196296 | GII.P31 | GII/Hu/TW/2012/GII.4[P31]/Taipei/105 |
| KJ649705 | GII.P31 | GII/Hu/HK/2013/GII.4[P31]/CUHK-NS-141 |
| KJ685412 | GII.P31 | GII/Hu/BG/2012/GII.4[P31]/BG1C0405 |
| KJ955493 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2012/GII.4[P31]/Nanshan/OB/12 |
| KM272334 | GII.P31 | GII/Hu/KR/2012/GII.4[P31]/gg-12-08-04 |
| KP784696 | GII.P31 | GII/Hu/ZA/2012/GII.4[P31]/CapeTown/9772 |
| KP784697 | GII.P31 | GII/Hu/ZA/2012/GII.4[P31]/CapeTown/10105 |
| KT202793 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2013/GII.4[P31]/Guangzhou/GZ2013-L10 |
| KT202794 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2014/GII.4[P31]/Guangzhou/GZ2014-L106 |
| KT202796 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2014/GII.4[P31]/Guangzhou/GZ2014-L132 |
| KT202797 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2014/GII.4[P31]/Guangzhou/GZ2014-L295 |
| KT202798 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2014/GII.4[P31]/Guangzhou/GZ2014-L307 |
| KT589391 | GII.P31 | GII/Hu/HK/2015/GII.17[P31]/CUHK-NS-682 |
| KU311158 | GII.P31 | GII/Hu/CA/2014/GII.4[P31]/AlbertaEI350 |
| KX158279 | GII.P31 | GII/Hu/CA/2015/GII.4[P31]/13-38 |
| KX158283 | GII.P31 | GII/Hu/CA/2015/GII.4[P31]/15-58 |
| KX586330 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2015/GII.4[P31]/ZJ01 |
| KY421039 | GII.P31 | GII/Hu/US/2015/GII.4[P31]/Variant2015 |
| KY424331 | GII.P31 | GII/Hu/US/2012/GII.4[P31]/RockvilleD21 |
| KY486271 | GII.P31 | GII/Hu/US/2013/GII.4[P31]/Sydney |
| KY905333 | GII.P31 | GII/Hu/AU/2016/GII.4[P31]/QLDB101 |
| LC066046 | GII.P31 | GII/Hu/JP/2015/GII.4[P31]/Osaka/OSF78 |
| LC209439 | GII.P31 | GII/Hu/JP/2014/GII.2[P31]/Saitama-127 |
| MF140636 | GII.P31 | GII/Hu/NL/2013/GII.4[P31]/Rotterdam/E78000008 |
| MF140637 | GII.P31 | GII/Hu/NL/2013/GII.4[P31]/Rotterdam/E1300285 |
| MF140639 | GII.P31 | GII/Hu/NL/2014/GII.4[P31]/Rotterdam/E1300287 |
| MF140640 | GII.P31 | GII/Hu/NL/2014/GII.4[P31]/Rotterdam/E7800017 |
| MF140674 | GII.P31 | GII/Hu/NL/2013/GII.4[P31]/Rotterdam/E1300308 |
| MG214988 | GII.P31 | GII/Hu/CN/2017/GII.4[P31]/Jinan/JN010 |
| MG557655 | GII.P31 | GII/Hu/ET/2016/GII.10[P31]/P4 |
| MG786781 | GII.P31 | GII/Hu/TH/2015/GII.4[P31]/DBM15-156 |
| MH218605 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_134_07_02 |
| MH218614 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P31]/NORO_143_12_11 |

補足表 S6 (続き) 解析に使用した株 (NoV GII)

| GenBank accession No. | 遺伝子型 | 名前 |
|--------------------------|----------|--|
| MH218615 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P31]/NORO_144_13_11 |
| MH218623 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_152_02_02 |
| MH218624 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_153_19_02 |
| MH218625 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_154_02_03 |
| MH218626 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_155_02_03 |
| MH218627 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_156_02_03 |
| MH218629 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_158_01_04 |
| MH218631 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_161_27_04 |
| MH218632 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_162-1_03_05 |
| MH218637 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_168_23_06 |
| MH218648 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.2[P31]/NORO_180_01_09 |
| MH218657 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.2[P31]/NORO_196_18_10 |
| MH218663 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.4[P31]/NORO_205_02_12 |
| MH218697 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2015/GII.2[P31]/NORO_34-7_30_10 |
| MH218701 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P31]/NORO_42_01_09 |
| MH218706 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P31]/NORO_48-1_01_07 |
| MH218707 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P31]/NORO_49_15_10 |
| MH218708 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P31]/NORO_50_30_07 |
| MH218711 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2014/GII.4[P31]/NORO_54-1_08_09 |
| MH218733 | GII.P31 | GII/Hu/UK/2014/GII.2[P31]/NORO_94_23_10 |
| MH979230 | GII.P31 | GII/Hu/TW/2018/GII.4[P31]/CGMH1411 |
| MF405169 | GII.P32 | GII/Hu/US/1971/GII.2[P32]/HenrytonSP17 |
| GQ845370 | GII.P33 | GII/Hu/AU/2008/GII.12[P33]/StGeorge/NSW199U |
| HQ449728 | GII.P33 | GII/Hu/US/2010/GII.12[P33]/HS210 |
| HQ664990 | GII.P33 | GII/Hu/US/2010/GII.12[P33]/HS206 |
| JQ613568 | GII.P33 | GII/Hu/AU/2009/GII.12[P33]/Wahroonga/NSW004P |
| KC464499 | GII.P33 | GII/Hu/TW/2010/GII.12[P33]/CGMH41 |
| KC597145 | GII.P33 | GII/Hu/US/2010/GII.12[P33]/NIHIC6 |
| MF668937 | GII.P33 | GII/Hu/ID/2015/GII.1[P33]/ITD11-3 |
| MH218731 | GII.P33 | GII/Hu/UK/2015/GII.1[P33]/NORO_92_31_01 |
| KC576911 | GII.P35 | GII/Hu/CF/1977/GII.P35/B17 |
| KJ194507 | GII.P37 | GII/Hu/NL/1995/GII.1[P37]/Amsterdam/3 |
| AB684675 | GII.P39 | GII/Hu/JP/1975/GII.4[P39]/21-5/Tokyo |
| FJ537134 | GII.P39 | GII/Hu/US/1974/GII.4[P39]/CHDC5191 |
| FJ537138 | GII.P39 | GII/Hu/US/1977/GII.4[P39]/CHDC4871 |
| KC576915 | GII.P39 | GII/Hu/MY/1978/GII.4[P39]/KL45 |
| DQ366347 | GII.P40 | GII/Hu/JP/2004/GII.2[P40]/OsakaNI |
| KJ196277 | GII.P40 | GII/Hu/JP/2001/GII.5[P40]/Saitama/T49 |
| KM036379 | GII.P40 | GII/Hu/TW/2012/GII.5[P40]/Taoyuan/12-BB-4 |
| KU311160 | GII.P40 | GII/Hu/CA/2013/GII.5[P40]/AlbertaEI390 |
| MF802553 | GII.P40 | GII/Hu/CN/2016/GII.5[P40]/12196/16 |
| JX846924 | GII.P41 | GII/Hu/HK/1978/GII.3[P41]/HK71 |
| KC597144 | GII.P41 | GII/Hu/HK/1977/GII.3[P41]/HK46 |
| KY442319 | GII.P41 | GII/Hu/US/1972/GII.3[P41]/ShippensburgB24 |
| MG495082 | GII.PNA5 | GII/Hu/BD/2012/GII.22[PNA5]/Dhaka1940 |
| MG557653 | GII.PNA7 | GII/Hu/ET/2016/GII.PNA7/P8 |

補足表 S7 NoV GII の *Pro* 遺伝子の系統間距離の多重比較による統計解析

| | GII.P2 | GII.P4 | GII.P7 | GII.P12 | GII.P16 | GII.P17 | GII.P21 | GII.P31 |
|---------|--------|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| GII.P2 | | 4.5E-3 | 4.7E-12 | 1.4E-4 | 7.8E-1 | < 2E-16 | 2.1E-1 | 1.2E-5 |
| GII.P4 | ** | | < 2E-16 | 4.2E-2 | 2.7E-3 | < 2E-16 | < 2E-16 | < 2E-16 |
| GII.P7 | *** | *** | | < 2E-16 |
| GII.P12 | *** | * | *** | | 2.1E-1 | < 2E-16 | 6.1E-13 | < 2E-16 |
| GII.P16 | - | ** | *** | - | | < 2E-16 | 1.5E-6 | < 2E-16 |
| GII.P17 | *** | *** | *** | *** | *** | | < 2E-16 | < 2E-16 |
| GII.P21 | - | *** | *** | *** | *** | *** | | < 2E-16 |
| GII.P31 | *** | *** | *** | *** | *** | *** | *** | |

p 値と有意差は上段と下段にそれぞれ示されている。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$, - : 有意差なし

補足表 S8 NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| 系統 | 遺伝子型 | Accession No. | 5 | 11 | 12 | 14 | 22 | 23 | 25 | 26 | 28 | 32 | |
|----------|----------|---------------|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 1 | GII.P20 | EU424333 | V | P | L | T | S | N | L | I | T | L | |
| | GII.P6 | AB039778 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P7 | AB039777 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P8 | AB039780 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| 2 | GII.P1 | U07611 | I | N | F | S | P | S | F | . | S | I | |
| | GII.P2 | DQ456824 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P3 | KJ194500 | V | . | . | T | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P4 | AB541272 | I | S | . | S | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P5 | KJ196288 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P12 | AB220922 | . | N | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P16 | KJ196286 | . | S | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P17 | AB983218 | V | N | . | T | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P21 | KJ196284 | I | . | . | S | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P30 | AY134748 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P31 | JX459907 | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . | |
| | GII.P32 | MF405169 | . | . | . | . | . | . | . | I | . | . | |
| | GII.P33 | GQ845370 | . | . | . | . | . | . | . | V | . | . | |
| | GII.P35 | KC576911 | . | . | . | . | . | . | . | I | . | . | |
| | GII.P37 | KJ194507 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P39 | FJ537134 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.P41 | JX846924 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | GII.PNA7 | MG557653 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| | 3 | GII.P24 | MG495081 | L | . | . | . | S | N | . | . | . | . |
| | | GII.P25 | MG495083 | . | . | . | . | . | . | L | . | . | . |
| GII.P40 | | DQ366347 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |
| GII.PNA5 | | MG495081 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . | |

負の選択部位は緑で示された。

補足表 S8 (続き) NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| 系統 | 遺伝子型 | Accession No. | 34 | 35 | 36 | 37 | 39 | 43 | 44 | 45 | 47 | 49 |
|----------|----------|---------------|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | GII.P20 | EU424333 | K | G | V | R | L | D | I | K | V | I |
| | GII.P6 | AB039778 | . | . | . | K | . | . | V | . | I | . |
| | GII.P7 | AB039777 | . | . | . | . | . | E | I | . | . | . |
| | GII.P8 | AB039780 | . | . | I | . | . | D | . | . | V | V |
| 2 | GII.P1 | U07611 | Q | . | T | Q | F | S | . | . | I | I |
| | GII.P2 | DQ456824 | . | . | I | T | A | P | . | R | V | . |
| | GII.P3 | KJ194500 | K | . | . | . | . | . | M | N | I | . |
| | GII.P4 | AB541272 | Q | . | A | K | F | . | I | K | . | V |
| | GII.P5 | KJ196288 | S | . | V | T | V | . | V | . | V | I |
| | GII.P12 | AB220922 | Q | . | A | Q | F | . | I | . | I | . |
| | GII.P16 | KJ196286 | A | . | I | T | A | . | . | . | V | V |
| | GII.P17 | AB983218 | K | . | . | . | . | . | . | N | I | I |
| | GII.P21 | KJ196284 | Q | . | A | Q | F | . | . | K | . | . |
| | GII.P30 | AY134748 | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P31 | JX459907 | . | . | A | K | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P32 | MF405169 | . | . | I | T | A | . | . | R | . | . |
| | GII.P33 | GQ845370 | . | . | A | Q | F | S | . | K | . | . |
| | GII.P35 | KC576911 | . | . | . | . | . | P | . | . | . | . |
| | GII.P37 | KJ194507 | . | . | . | . | . | . | V | . | . | V |
| | GII.P39 | FJ537134 | . | . | T | . | . | S | I | . | . | I |
| | GII.P41 | JX846924 | . | . | S | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.PNA7 | MG557653 | . | . | A | . | . | P | . | . | . | . |
| | 3 | GII.P24 | MG495081 | . | N | M | S | A | . | . | N | . |
| GII.P25 | | MG495083 | P | . | . | T | . | . | . | S | . | . |
| GII.P40 | | DQ366347 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | V |
| GII.PNA5 | | MG495081 | . | . | . | A | . | . | . | N | . | I |

負の選択部位は緑で示された。

補足表 S8 (続き) NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| 系統 | 遺伝子型 | Accession No. | 51 | 57 | 58 | 62 | 63 | 64 | 66 | 67 | 69 | 71 |
|----|----------|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | GII.P20 | EU424333 | K | R | F | R | P | I | P | D | T | L |
| | GII.P6 | AB039778 | . | . | . | K | . | . | . | . | S | . |
| | GII.P7 | AB039777 | . | . | . | R | . | . | . | . | T | . |
| | GII.P8 | AB039780 | . | . | . | K | . | V | . | . | S | . |
| 2 | GII.P1 | U07611 | . | . | L | . | . | I | T | . | T | M |
| | GII.P2 | DQ456824 | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . |
| | GII.P3 | KJ194500 | . | . | . | . | . | . | P | . | . | . |
| | GII.P4 | AB541272 | . | . | . | . | . | . | T | . | T | . |
| | GII.P5 | KJ196288 | . | . | F | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P12 | AB220922 | . | . | L | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P16 | KJ196286 | . | . | F | . | . | . | P | . | . | . |
| | GII.P17 | AB983218 | . | . | L | . | . | . | . | . | S | . |
| | GII.P21 | KJ196284 | . | . | . | . | . | . | T | . | T | . |
| | GII.P30 | AY134748 | . | . | . | . | S | . | . | A | . | . |
| | GII.P31 | JX459907 | . | . | . | . | P | . | . | D | . | . |
| | GII.P32 | MF405169 | . | . | . | . | . | . | . | . | S | . |
| | GII.P33 | GQ845370 | . | . | . | . | . | . | . | . | T | . |
| | GII.P35 | KC576911 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P37 | KJ194507 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P39 | FJ537134 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P41 | JX846924 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.PNA7 | MG557653 | . | . | M | . | . | . | . | . | S | . |
| 3 | GII.P24 | MG495081 | R | K | . | . | A | . | P | . | . | . |
| | GII.P25 | MG495083 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P40 | DQ366347 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.PNA5 | MG495081 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

負の選択部位は緑で示された。

補足表 S8 (続き) NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| 系統 | 遺伝子型 | Accession No. | 72 | 83 | 84 | 85 | 87 | 90 | 94 | 95 | 99 | 104 |
|----------|----------|---------------|----------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| 1 | GII.P20 | EU424333 | I | C | S | I | V | P | M | I | V | H |
| | GII.P6 | AB039778 | V | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P7 | AB039777 | . | . | . | . | I | . | . | . | . | . |
| | GII.P8 | AB039780 | I | . | . | V | . | S | . | . | . | . |
| 2 | GII.P1 | U07611 | . | A | T | L | . | P | L | M | A | . |
| | GII.P2 | DQ456824 | . | . | . | I | . | T | . | . | . | . |
| | GII.P3 | KJ194500 | . | . | S | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P4 | AB541272 | . | V | T | L | . | P | . | . | . | . |
| | GII.P5 | KJ196288 | . | A | . | I | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P12 | AB220922 | . | V | . | L | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P16 | KJ196286 | . | A | . | V | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P17 | AB983218 | . | V | S | I | . | T | . | . | V | . |
| | GII.P21 | KJ196284 | . | A | T | L | . | P | . | . | A | . |
| | GII.P30 | AY134748 | . | V | S | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P31 | JX459907 | . | A | T | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P32 | MF405169 | . | . | . | I | . | T | . | . | . | . |
| | GII.P33 | GQ845370 | . | . | . | L | . | P | . | . | . | . |
| | GII.P35 | KC576911 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P37 | KJ194507 | . | . | S | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P39 | FJ537134 | . | . | T | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P41 | JX846924 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.PNA7 | MG557653 | . | V | . | . | . | . | . | . | . | Q |
| | 3 | GII.P24 | MG495081 | . | . | . | I | . | T | . | . | . |
| GII.P25 | | MG495083 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| GII.P40 | | DQ366347 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| GII.PNA5 | | MG495081 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

負の選択部位は緑で示された。

補足表 S8 (続き) NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| 系統 | 遺伝子型 | Accession No. | 106 | 108 | 112 | 113 | 114 | 125 | 129 | 135 | 144 | 148 |
|----------|----------|---------------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | GII.P20 | EU424333 | S | K | R | T | V | A | N | I | I | G |
| | GII.P6 | AB039778 | . | . | . | . | . | . | . | G | . | . |
| | GII.P7 | AB039777 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P8 | AB039780 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| 2 | GII.P1 | U07611 | T | . | . | . | . | S | S | T | . | . |
| | GII.P2 | DQ456824 | . | R | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P3 | KJ194500 | . | K | . | . | . | . | N | . | V | . |
| | GII.P4 | AB541272 | . | . | . | . | . | S | . | . | I | . |
| | GII.P5 | KJ196288 | . | . | . | M | . | . | G | . | . | . |
| | GII.P12 | AB220922 | . | . | . | T | . | . | S | . | . | . |
| | GII.P16 | KJ196286 | . | R | . | M | . | . | G | . | . | . |
| | GII.P17 | AB983218 | . | K | . | T | . | . | S | . | . | . |
| | GII.P21 | KJ196284 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P30 | AY134748 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P31 | JX459907 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P32 | MF405169 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P33 | GQ845370 | . | R | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P35 | KC576911 | . | K | . | . | . | . | . | . | . | E |
| | GII.P37 | KJ194507 | . | . | . | V | . | . | N | . | . | G |
| | GII.P39 | FJ537134 | . | . | . | T | . | . | S | . | . | . |
| | GII.P41 | JX846924 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.PNA7 | MG557653 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| | 3 | GII.P24 | MG495081 | . | . | . | M | I | . | N | V | V |
| GII.P25 | | MG495083 | . | . | K | . | L | . | . | I | . | . |
| GII.P40 | | DQ366347 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |
| GII.PNA5 | | MG495081 | . | . | . | . | . | . | . | . | . | . |

負の選択部位は緑で示された。

補足表 S8 (続き) NoV GII のアミノ酸置換部位と負の選択部位

| 系統 | 遺伝子型 | Accession No. | 151 | 152 | 153 | 154 | 174 | 175 | 179 |
|----------|----------|---------------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 | GII.P20 | EU424333 | I | V | V | A | P | D | V |
| | GII.P6 | AB039778 | . | . | . | . | Q | . | . |
| | GII.P7 | AB039777 | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P8 | AB039780 | . | . | . | . | P | . | . |
| 2 | GII.P1 | U07611 | Y | . | . | I | N | E | I |
| | GII.P2 | DQ456824 | . | I | . | . | S | . | T |
| | GII.P3 | KJ194500 | F | V | . | . | . | . | . |
| | GII.P4 | AB541272 | Y | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P5 | KJ196288 | . | I | . | . | . | . | . |
| | GII.P12 | AB220922 | . | V | . | . | . | . | . |
| | GII.P16 | KJ196286 | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P17 | AB983218 | F | . | A | . | . | . | . |
| | GII.P21 | KJ196284 | Y | . | V | . | . | . | M |
| | GII.P30 | AY134748 | . | . | . | . | . | . | T |
| | GII.P31 | JX459907 | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P32 | MF405169 | . | . | . | . | . | . | . |
| | GII.P33 | GQ845370 | . | . | . | . | . | . | V |
| | GII.P35 | KC576911 | . | . | . | . | N | . | T |
| | GII.P37 | KJ194507 | . | I | . | . | S | . | M |
| | GII.P39 | FJ537134 | . | V | . | . | . | . | T |
| | GII.P41 | JX846924 | . | . | . | . | . | . | M |
| | GII.PNA7 | MG557653 | . | I | . | . | . | . | . |
| | 3 | GII.P24 | MG495081 | W | V | . | . | P | D |
| GII.P25 | | MG495083 | . | . | . | . | . | . | . |
| GII.P40 | | DQ366347 | . | . | . | . | . | . | . |
| GII.PNA5 | | MG495081 | . | . | . | . | . | . | . |

負の選択部位は緑で示された。

補足表 S9 NoV GII の *Pro* 遺伝子の進化速度および Bayesian skyline plot の解析パラメータ

| Dataset | Number of strains | Substitution model | Clock model | Tree prior model | Length of MCMC chain | Log parameter |
|---------|-------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------|---------------|
| NoV GII | 760 | GTR+ Γ +I | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Exponential Population | 400,000,000 | 8,000 |
| GII.P2 | 10 | TPM2+I | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Bayesian Skyline | 50,000,000 | 1,000 |
| GII.P4 | 389 | K80+ Γ +I | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Exponential Population | 300,000,000 | 6,000 |
| GII.P7 | 39 | TPM2+ Γ +I | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Bayesian Skyline | 500,000,000 | 200,000 |
| GII.P12 | 17 | K80+ Γ | Relaxed Clock Log Normal | Coalescent Exponential Population | 250,000,000 | 5,000 |
| GII.P16 | 111 | TrNef+ Γ | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Bayesian Skyline | 250,000,000 | 20,000 |
| GII.P17 | 32 | K80+ Γ | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Constant Population | 50,000,000 | 1,000 |
| GII.P21 | 44 | TrNef+ Γ | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Bayesian Skyline | 50,000,000 | 1,000 |
| GII.P31 | 73 | K80+ Γ | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Exponential Population | 50,000,000 | 1,000 |
| | | | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Bayesian Skyline | 300,000,000 | 6,000 |
| | | | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Bayesian Skyline | 50,000,000 | 2,000 |
| | | | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Constant Population | 50,000,000 | 1,000 |
| | | | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Bayesian Skyline | 50,000,000 | 5,000 |
| | | | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Constant Population | 50,000,000 | 1,000 |
| | | | Relaxed Clock Exponential | Coalescent Bayesian Skyline | 100,000,000 | 10,000 |

進化率と BSP のパラメータは上段と下段にそれぞれ示された。
NoV GII 全体は進化速度のみを、GII.P2 は BSP のみを示した。

V. 引用文献

1. Baele, G., Lemey, P., Bedford, T. et al. Improving the accuracy of demographic and molecular clock model comparison while accommodating phylogenetic uncertainty. *Mol. Biol. Evol.* 2012, 29, 2157-2167. doi: 10.1093/molbev/mss084.
2. Bandelt HJ, Forster P, Röhl A. Median-joining networks for inferring intraspecific phylogenies. *Mol Biol Evol.* 1999, 16, 1, 37-48. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a026036.
3. Barclay, L., Canno, J.L., Wikswo, M.E. et al. Emerging novel GII.P16 noroviruses associated with multiple capsid genotypes. *Viruses*, 2019, 11, pii: E535. doi: 10.3390/v11060535.
4. Bartsch, S.M., Lopman B.A., Ozawa S. et al. Global economic burden of norovirus gastroenteritis. *PLoS One*, 2016, 11, e0151219. doi: 10.1371/journal.pone.0151219.
5. Bidalot, M., Théry, L., Kaplon, J. et al. Emergence of new recombinant noroviruses GII.p16-GII.4 and GII.p16-GII.2 France, winter 2016 to 2017.

Euro Surveill. 2017, 22, 30508. doi: 10.2807/1560-

7917.ES.2017.22.15.30508.

6. Blakeney S.J., Cahill A., Reilly P.A. Processing of Norwalk virus nonstructural proteins by a 3C-like cysteine proteinase. *Virology*. 2003, 308, 2, 216-224. doi:10.1016/s0042-6822(03)00004-7.
7. Bok, K., Abente, E.J., Realpe-Quintero, M., et al. Evolutionary dynamics of GII.4 noroviruses over a 34-year period. *J. Virol*. 2009, 83, 11890-11901. doi: 10.1128/JVI.00864-09.
8. Boon, D., Mahar, J.E., Abente, E.J., et al. Comparative evolution of GII.3 and GII.4 norovirus over a 31-year period. *J. Virol*. 2011, 85, 8656-8666. doi: 10.1128/JVI.00472-11.
9. Bouckaert, R., Heled, J., Kühnert, D., et al. BEAST 2: a software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLoS Comput. Biol*. 2014, 10, e1003537. doi: 10.1371/journal.pcbi.1003537.

10. Brown, J.R., Ryo, S., Shah, D., et al. Norovirus transmission dynamics in a pediatric hospital using full genome sequences. *Clin. Infect. Dis.* 2019, 68, 222-228. doi:10.1093/cid/city438.
11. Bruggink, L.D., Moselen, J.M. and Marshall, J.A. The Comparative Molecular Epidemiology of GII.P7_GII.6 and GII.P7_GII.7 Norovirus Outbreaks in Victoria, Australia, 2012-2014. *Intervirology*, 2016, 59, 60-65. doi.org/10.1159/000448100.
12. Bruggink, L.D., Triantafilou, M.J. and Marshall, J.A. The molecular epidemiology of norovirus outbreaks in Victoria, 2016. *Commun. Dis. Intell.* 2018, 42, pii: s2209-6051.
13. Bull, R.A., Eden, J.S., Rawlinson, W.D., et al. Rapid evolution of pandemic noroviruses of the GII.4 lineage. *PLoS Pathog.* 2010, 6, e1000831. doi: 10.1371/journal.ppat.1000831.
14. Bull, R.A., Hansman, G.S., Clancy, L.E., et al. Norovirus recombination in ORF1/ORF2 overlap. *Emerg Infect Dis.* 2005, 11, 1079-1085. doi: 10.3201/eid1107.041273.

15. Bull, R.A., Tanaka, M.M., and White, P.A. Norovirus recombination. *J Gen Virol.* 2007, 88, 3347-3359. doi: 10.1099/vir.0.83321-0.
16. Bush RM, Fitch WM, Bender CA, et al. Positive selection on the H3 hemagglutinin gene of human influenza virus A. *Mol Biol Evol.* 1999, 16, 11, 1457-1465. doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a026057.
17. Calderon-Margalit R, Sheffer R, Halperin T, et al. A large-scale gastroenteritis outbreak associated with Norovirus in nursing homes. *Epidemiol Infect.* 2005, 133, 1, 35-40. doi:10.1017/s0950268804003115.
18. Cannon, J.L., Barclay, L., Collins, et al. Genetic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States from 2013 to 2016 demonstrated emergence of novel GII.4 recombinant viruses. *J. Clin. Microbiol.* 2017, 55, 2208-2221. doi.org/10.1128/JCM.00455-17.
19. Chang KO, Kim Y, Lovell S et al. Antiviral Drug Discovery: Norovirus Proteases and Development of Inhibitors. *Viruses.* 2019, 25, 11, 2, 197. doi: 10.3390/v11020197. PMID: 30823509; PMCID: PMC6410195.

20. Chen, S.Y., Feng, Y., Chao, H.C., et al. Emergence in Taiwan of novel norovirus GII.4 variants causing acute gastroenteritis and intestinal haemorrhage in children. *J. Med. Microbiol.* 2015, 64, 544-550. doi: 10.1099/jmm.0.000046.
21. Chhabra, P., Graaf, M., Parra, G.I., et al. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes. *J. Gen. Virol.* 2019, 100, 1393-1406. doi: 10.1099/jgv.0.001318.
22. Costantini VP, Whitaker T, Barclay L, et al. Antiviral activity of nucleoside analogues against norovirus. *Antivir. Ther.* 2012, 17, 981–991. <http://dx.doi.org/10.3851/IMP2229>.
23. Cotten, M., Petrova V., Phan, M.V., et al. Deep sequencing of norovirus genomes defines evolutionary patterns in an urban tropical setting. *J. Virol.* 2014, 88, 11056-11069. doi: 10.1128/JVI.01333-14.
24. Darriba, D., Taboada, G.L., Doallo, R., et al. jModelTest 2: more models, new heuristics and parallel computing. *Nat. Methods.* 2012, 9, 772. doi: 10.1038/nmeth.2109.

25. de Graaf M., van Beek J., Koopmans M.P. Human norovirus transmission and evolution in a changing world. *Nat Rev Microbiol.* 2016, 14, 7, 421-433. doi:10.1038/nrmicro.2016.48.
26. Delport, W., Poon, A.F., Frost, S.D., et al. Datamonkey 2010: a suite of phylogenetic analysis tools for evolutionary biology. *Bioinformatics.* 2010, 26, 2455-2457. doi: 10.1093/bioinformatics/btq429.
27. Dolin R, Reichman RC, Roessner KD, et al. Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis. *J Infect Dis.* 1982, 146, 2, 184-189. doi:10.1093/infdis/146.2.184.
28. Domingo, E. 'Virus evolution', in *Fields Virology*, 5th Edn, Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 3177p, ISBN0781760607.
29. Drummond AJ, Rambaut A, Shapiro B, et al. Bayesian coalescent inference of past population dynamics from molecular sequences. *Mol Biol Evol.* 2005, 22, 1185-92. doi: 10.1093/molbev/msi103.

30. Drummond, A.J., and Rambaut, A. BEAST: Bayesian evolutionary analysis by sampling trees. *BMC Evol. Biol.* 2007, 7, 214. doi: 10.1186/1471-2148-7-214.
31. Eltahla AA, Lim KL, Eden JS, et al. Nonnucleoside inhibitors of norovirus RNA polymerase: scaffolds for rational drug design. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014, 58, 6, 3115-23. doi: 10.1128/AAC.02799-13.
32. Eybpoosh S, Haghdoost AA, Mostafavi E, et al. Molecular epidemiology of infectious diseases. *Electron Physician.* 2017, 9, 8, 5149-5158.
doi:10.19082/5149.
33. Fourment, M., and Gibbs, M.J. PATRISTIC: a program for calculating patristic distances and graphically comparing the components of genetic change. *BMC Evol. Biol.* 2006, 6, 1. doi: 10.1186/1471-2148-6-1.
34. 古田要介. ファビピラビル：ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害薬. *日化療会誌.* 2017, 65, 5, 736-744.
35. Green, K. Y. 'Caliciviridae: the noroviruses,' in *Fields Virology*, 6th Edn., Philadelphia, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Silkins, 2013, 2944p, ISBN9781451105636.

36. Guex, N., and Peitsch, M.C. SWISS-MODEL and the Swiss-PdbViewer: an environment for comparative protein modeling. *Electrophoresis*. 1997, 18, 2714-2723. doi: 10.1002/elps.1150181505.
37. Guindon, S., and Gascuel, O. A simple, fast and accurate method to estimate large phylogenies by maximum likelihood. *Syst. Biol.* 2003, 52, 696-704.
38. Hall MD, Woolhouse ME, Rambaut A. The effects of sampling strategy on the quality of reconstruction of viral population dynamics using Bayesian skyline family coalescent methods: A simulation study. *Virus Evol.* 2016, 2, vew003. doi: 10.1093/ve/vew003.
39. Hardstaff, J.L., Clough, H.E., Lutje V, et al. Foodborne and Food-Handler Norovirus Outbreaks: A Systematic Review. *Foodborne Pathog Dis.* 2018, 15, 589-597. doi:10.1089/fpd.2018.2452.
40. Hernandez, J.M., Silva, L.D., Junior, E.C.S., et al. Molecular epidemiology and temporal evolution of norovirus associated with acute gastroenteritis in Amazonas state, Brazil. *BMC Infect. Dis.* 2018, 18, 147. doi: 10.1186/s12879-018-3068-y.

41. Hussey, R.J., Coates, L., Gill, R.S., et al. A structural study of norovirus 3C protease specificity: binding of a designed active site-directed peptide inhibitor. *Biochem.* 2011, 50, 240-249. doi: 10.1021/bi1008497.
42. 伊藤公人. インフルエンザウイルスの抗原変異とバイオインフォマティクス. *ウイルス*. 2011, 第 61 巻, 第 1 号, pp.3-14. doi.org/10.2222/jsv.61.3.
43. Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013, 48, 452-458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
44. Kapikian, A.Z., Wyatt, R.G., Dolin, R., et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol.* 1972, 10, 1075-1081.
45. Katoh, K., and Standley, D.M. MAFFT multiple sequence alignment software version 7: improvements in performance and usability. *Mol. Biol. Evol.* 2013, 30, 772-780. doi: 10.1093/molbev/mst010.

46. Katoh, K., Asimenos, G., and Toh, H. Multiple alignment of DNA sequences with MAFFT. *Methods Mol. Biol.* 2009, 537, 39-64. doi: 10.1007/978-1-59745-251-9_3.
47. Kimura H, Nagasawa K, Kimura R, et al. Molecular evolution of the fusion protein (F) gene in human respiratory syncytial virus subgroup B. *Infect Genet Evol.* 2017, 52, 1-9. doi: 10.1016/j.meegid.2017.04.015.
48. Kimura, H., Saitoh, M., Kobayashi, M., et al. Molecular evolution of haemagglutinin (H) gene in measles virus. *Sci. Rep.* 2015, 5, 11648. doi: 10.1038/srep11648.
49. 木村博子, 上野曜子, 清水みつ子 他. M ホテルにおけるノロウイルスによる集団胃腸炎の発生について. *病原微生物検出情報 (IASR)* . 2007, 28, 84. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/28/325/pr3251.html> (参照 2020.10.18) .
50. 木村資生. 生物進化を考える, 東京, 岩波新書, 1988, 290p. ISBN4-00-430019-3.

51. Kobayashi, M., Matsushima, Y., Motoya, T., et al. Molecular evolution of the capsid gene in human norovirus genogroupII. *Sci. Rep.* 2016, 6, 29400. doi: 10.1038/srep29400.
52. Kobayashi, M., Yoshizumi, S., Kogawa, S., et al. Molecular evolution of the capsid gene in norovirus genogroup I. *Sci. Rep.* 2015, 5, 13806. doi: 10.1038/srep13806.
53. 国立保健医療科学院 健康危機管理支援ライブラリー. “No.1627 パンを原因としたノロウイルス集団食中毒事例”. 更新日時 2016.6.9. <https://h-crisis.niph.go.jp/?p=84288>, (参照 2020.9.19) .
54. 国立保健医療科学院 健康危機管理支援ライブラリー. “No.17016 学校給食で提供された刻みのりによるノロウイルス食中毒”. 更新日時 2018.3.29. <https://h-crisis.niph.go.jp/?p=103453>, (参照 2020.9.19) .
55. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 (IASR) ノーウォークウイルス (ノロウイルス) の遺伝子型 (2015年改訂版) .更新日時 2015.9.8. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/id/778-disease-based/na/norovirus/idsc/iasr-news/5913-pr4274.html>, (参照 2020.9.19) .

56. Kosakovsky Pond SL and Frost SD. Not so different after all: a comparison of methods for detecting amino acid sites under selection. *Mol Biol Evol.* 2005 May;22(5):1208-22. doi: 10.1093/molbev/msi105. Epub 2005 Feb 9. PMID: 15703242.
57. 厚生労働省.“4. 食中毒統計資料平成 26 年～平成 29 年の食中毒発生状況. 更新日時令和 2 年 11 月 2 日,
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html, (参照 2020.11.26) .
58. Kroneman A, Vega E, Vennema H, et al. Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping. *Arch Virol.* 2013, 158, 2059-2068.
doi:10.1007/s00705-013-1708-5.
59. Kroneman, A., Vennema, H., Deforche, K., et al. An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses. *J. Clin. Virol.* 2011, 51, 121-125. doi: 10.1016/j.jcv.2011.03.006.

60. Kumar, S., Stecher, G., and Tamura, K. MEGA7: Molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol. Biol. Evol.* 2016, 33, 1870-1874. doi: 10.1093/molbev/msw054.
61. Kumazaki, M., and Usuku, S. Genetic analysis of norovirus GII.4 variant strains detected in outbreaks of gastroenteritis in Yokohama, Japan, from the 2006-2007 to the 2013-2014 Seasons. *PLoS One.* 2015, 10, e0142568. doi: 10.1371/journal.pone.0142568.
62. Kuyumcu-Martinez, M., Belliot, G., Sosnovtsev, S.V., et al. Calicivirus 3C-like proteinase inhibits cellular translation by cleavage of poly(A)-binding protein. *J Virol.* 2004, 78, 15, 8172-8182. doi:10.1128/JVI.78.15.8172-8182.2004.
63. Le Guyader, F. S., Le Saux, J. C., Ambert-Balay, K., et al. Aichi virus, norovirus, astrovirus, enterovirus, and rotavirus involved in clinical cases from a French oyster-related gastroenteritis outbreak. *J. Clin. Microbiol.* 2008, 46, 4011-4017.
64. Lee JH, Chung MS, Kim KH. Structure and Function of Caliciviral RNA

- Polymerases. *Viruses*. 2017, 9, 329. doi: 10.3390/v9110329.
65. Liu B, Clarke IN, Lambden PR. Polyprotein processing in Southampton virus: identification of 3C-like protease cleavage sites by in vitro mutagenesis. *J Virol*. 1996, 70, 4, 2605-2610. doi:10.1128/JVI.70.4.2605-2610.1996.
66. Lovell, S.C., Davis, I.W., Arendall, W.B. 3rd., et al. Structure validation by C α geometry: phi,psi and C β deviation. *Proteins*. 2003, 50, 437-450. doi: 10.1002/prot.10286.
67. Lu J., Fang L., Sun L., et al. Association of GII.P16-GII.2 recombinant norovirus strain with increased norovirus outbreaks, Guangdong, China, 2016. *Emerg. Infect. Dis*. 2017, 23, 1188-1190. doi: 10.3201/eid2307.170333.
68. Mahar, J.E., Bok, K., Green, K.Y., et al. The importance of intergenic recombination in norovirus GII.3 evolution. *J. Virol*. 2013, 87, 3687-3698. doi: 10.1128/JVI.03056-12.
69. Mandadapu SR, Gunnam MR, Tiew KC, et al. Inhibition of norovirus 3CL protease by bisulfite adducts of transition state inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013, 23, 1, 62-5. doi: 10.1016/j.bmcl.2012.11.026. PMID: 23218713;

PMCID: PMC3586229.

70. Martin, D.P., Murrell, B., Golden, M., et al. RDP4: Detection and analysis of recombination patterns in virus genomes. *Virus Evol.* 2015, 1, vev003. doi: 10.1093/ve/vev003.
71. Mastrangelo E, Pezzullo M, Tarantino D, et al. Structure-based inhibition of Norovirus RNA-dependent RNA polymerases. *J Mol Biol.* 2012, 8, 419(3-4), 198-210. doi: 10.1016/j.jmb.2012.03.008. PMID: 22446684.
72. Matsushima Y, Mizukoshi F, Sakon N et al. Evolutionary Analysis of the VP1 and RNA-Dependent RNA Polymerase Regions of Human Norovirus GII.P17-GII.17 in 2013-2017. *Front Microbiol.* 2019, 27, 10, 2189. doi: 10.3389/fmicb.2019.02189. PMID: 31611853; PMCID: PMC6777354.
73. Matsushima, Y., Ishikawa, M., Shimizu, T., et al. Genetic analyses of GII.17 norovirus strains in diarrheal disease outbreaks from December 2014 to March 2015 in Japan reveal a novel polymerase sequence and amino acid substitutions in the capsid region. *Euro Surveill.* 2015, 20, pii: 21173. doi: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.26.21173.

74. Matthews JE, Dickey BW, Miller RD, Felzer JR., et al. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. *Epidemiol Infect.* 2012, 140, 1161-72. doi: 10.1017/S0950268812000234. Epub 2012 Mar 26. PMID: 22444943; PMCID: PMC3350621.
75. Mizrachi I. The NCBI Handbook. Chapter 1. GenBank: The Nucleotide Sequence Database. Bethesda (MD), National Center for Biotechnology Information (US), 2002, p.439.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21101/pdf/Bookshelf_NBK21101.pdf.
76. Mizukoshi, F., Nagasawa, K., Doan, Y.H., et al. Molecular evolution of the RNA-dependent RNA polymerase and capsid genes of human norovirus genotype GII.2 in Japan during 2004-2015. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 705. doi: 10.3389/fmicb.2017.00705.
77. Motomura, K., Oka, T., Yokoyama, M., et al. Identification of monomorphic and divergent haplotypes in the 2006-2007 norovirus GII/4 epidemic

- population by genomewide tracing of evolutionary history. *J. Virol.* 2008, 82, 11247-11262. doi: 10.1128/JVI.00897-08.
78. Motomura, K., Yokoyama, M., Ode, H., et al. Divergent evolution of norovirus GII/4 by genome recombination from May 2006 to February 2009 in Japan. *J. Virol.* 2010, 84, 8085-8097. doi: 10.1128/JVI.02125-09.
79. Motoya, T., Nagasawa, K., Matsushima, Y., et al. Molecular evolution of the VP1 gene in human norovirus GII.4 variants in 1974-2015. *Front. Microbiol.* 2017, 8, 2399. doi: 10.3389/fmicb.2017.02399. eCollection 2017.
80. Muhaxhiri, Z., Deng, L., Shanker, S., et al. Structural basis of substrate specificity and protease inhibition in Norwalk virus. *J. Virol.* 2013, 87, 4281-4292. doi: 10.1128/JVI.02869-12.
81. Muzzarelli, K.M., Kuiper, B., Spellmon, N., et al. Structural and antiviral studies of the human norovirus GII.4 protease. *Biochem.* 2019, 58, 900-907. doi: 10.1021/acs.biochem.8b01063.

82. Nagasawa, K., Matsushima, Y., Motoya, T., et al. Genetic analysis of human norovirus strains in Japan in 2016-2017. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 1. doi: 10.3389/fmicb.2018.00001.
83. Nagasawa, K., Matsushima, Y., Motoya, T., et al. Phylogeny and immunoreactivity of norovirus GII.P16-GII.2, Japan, Winter 2016-17. *Emerg. Infect. Dis.* 2018, 24, 144-148. doi: 10.3201/eid2401.170284.
84. Niendorf S., Jacobsen S., Faber M., et al. Steep rise in norovirus cases and emergence of a new recombinant strain GII.P16-GII.2 Germany, winter 2016. *Euro Surveill.* 2017, 22, pii30447. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.4.30447.
85. Oka T, Wang Q, Katayama K, et al. Comprehensive review of human sapoviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2015, 28, 1, 32-53. doi: 10.1128/CMR.00011-14. PMID: 25567221; PMCID: PMC4284302.
86. Okada, M., Tanaka, T., Oseto, M., et al. Genetic analysis of noroviruses associated with fatalities in healthcare facilities. *Arch. Virol.* 2006, 15, 1635-1641. doi: 10.1007/s00705-006-0739-6.

87. Ozaki K, Matsushima Y, Nagasawa K, et al. Molecular Evolution of the Protease Region in Norovirus Genogroup II. *Front Microbiol.* 2020, 14, 10, 2991. doi: 10.3389/fmicb.2019.02991. PMID: 31993031; PMCID: PMC6971112.
88. Ozaki, K., Matsushima, Y., Nagasawa, K., et al. Molecular evolutionary analyses of the RNA-dependent RNA polymerase region in norovirus genogroup II. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 3070. doi: 10.3389/fmicb.2018.03070.
89. Patel, M.M., Widdowson, M.A., Glass, R.I., et al. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerg. Infect. Dis.* 2008, 14, 1224-1231. doi: 10.3201/eid1408.071114.
90. Pettersen, E.F., Goddard, T.D., Huang, C.C., et al. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J. Comput. Chem.* 2004, 25, 1605-1612. doi: 10.1002/jcc.20084.

91. Pond, S.L., and Frost, S.D. Datamonkey: rapid detection of selective pressure on individual sites of codon alignments. *Bioinformatics*. 2005, 21, 2531-2533. doi: 10.1093/bioinformatics/bti320.
92. Qiao, N., Wang, X.Y., and Liu, L. Temporal evolutionary dynamics of norovirus GII.4 variants in China between 2004 and 2015. *PLoS One*. 2016, 11, e0163166. doi: 10.1371/journal.pone.0163166.
93. Räsänen, S., Lappalainen, S., Kaikkonen, S., et al. Mixed viral infections causing acute gastroenteritis in children in a waterborne outbreak. *Epidemiol. Infect.* 2010, 138, 1227-1234. doi.org/10.1017/S0950268809991671.
94. Riley LW and Blanton RE. Advances in Molecular Epidemiology of Infectious Diseases: Definitions, Approaches, and Scope of the Field. *Microbiol Spectr.* 2018, 6, 6, 10, 1128/microbiolspec.AME-0001-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.AME-0001-2018. PMID: 30387413; PMCID: PMC6343655.
95. Robilotti, E., Deresinski, S., and Pinsky, B.A. Norovirus. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015, 28, 134-164. doi: 10.1128/CMR.00075-14.

96. Rocha-Pereira J., Jochmans D., Dallmeier K., et al. Inhibition of norovirus replication by the nucleoside analogue 2'-C-methylcytidine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012, 427, 796 –800.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.10.003>.
97. Rocha-Pereira J., Jochmans D., Dallmeier K., Favipiravir (T-705) inhibits in vitro norovirus replication. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012, 424, 777–780. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.034>.
98. 齊藤成也. ゲノム進化学入門, 東京, 共立出版, 2007, 268p. ISBN978-4-320-05661-9.
99. Sakon, N., Sadamasu, K., Shinkai, T., et al. Foodborne outbreaks caused by human norovirus GII.P17-GII.17-contaminated nori, Japan, 2017. *Emerg. Infect. Dis.* 2018, 24, 920-923. doi: 10.3201/eid2405.171733.
100. Sang, S., and Yang, X. Evolutionary dynamics of GII.17 norovirus. *PeerJ.* 2018, 6, e4333. doi: 10.7717/peerj.4333.

101. Shaik M.M., Bhattacharjee N., Feliks M., Norovirus RNA-dependent RNA polymerase: A computational study of metal-binding preferences. *Proteins*. 2017, 85, 1435-1445. doi:10.1002/prot.25304.
102. 重本 直樹, 谷澤 由枝, 福田 伸治. 2009/10年シーズンのノロウイルス感染症・食中毒事例から検出された遺伝子型について. 広島技研保健環境セ研報, 2010, No. 18, p1-6.
103. Siebenga, J.J., Lemey, P., Kosakovsky, Pond. S.L., et al. Phylodynamic reconstruction reveals norovirus GII.4 epidemic expansions and their molecular determinants. *PLoS Pathog*. 2010, 6, e1000884. doi: 10.1371/journal.ppat.1000884.
104. Sievers, F., Wilm, A., Dineen, D., et al. Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega. *Mol Syst Biol*. 2011, 7, 539. doi: 10.1038/msb.2011.75.
105. Someya Y, Takeda N, Miyamura T. Identification of active-site amino acid residues in the Chiba virus 3C-like protease. *J Virol*. 2002, 76, 5949-5958. doi:10.1128/jvi.76.12.5949-5958.2002.

106. Someya Y., Takeda N., Miyamura T. Characterization of the norovirus 3C-like protease. *Virus Res.* 2005, 110, 1-2, 91-97.
doi:10.1016/j.virusres.2005.02.002.
107. Standley, D.M., Toh, H., and Nakamura, H. ASH structure alignment package: sensitivity and selectivity in domain classification. *BMC Bioinformatics.* 2007, 8, 116. doi: 10.1186/1471-2105-8-116.
108. 鈴木哲朗, 中島謙治, 千田剛士 他. 1. C型肝炎治療法の進歩. ウィルス, 2015, 第 65 巻, 第 2 号, pp.239-244. doi.org/10.2222/jsv.65.239. (参照 2020.11.21) .
109. 田中英夫, 長尾香織, 池田了 抗ウイルス薬の基礎－抗 HIV 薬 (エイズ治療薬) －. 日薬理誌, 2007, 第 130 巻, 2 号, p.147-151.
doi.org/10.1254/fpj.130.147. (参照 2020.11.21) .
110. Thorne L.G., Goodfellow I.G. Norovirus gene expression and replication. *J Gen Virol.* 2014, 95(Pt 2), 278-291. doi:10.1099/vir.0.059634-0.
111. Thornhill TS, Wyatt RG, Kalica AR, et al. Detection by immune electron microscopy of 26- to 27-nm viruslike particles associated with two family

outbreaks of gastroenteritis. *J Infect Dis.* 1977, 135, (1), 20-27.

doi:10.1093/infdis/135.1.20.

112. van Beek, J., de Graaf, M., Smits, S., et al. Whole-genome next-generation sequencing to study within-host evolution of norovirus (NoV) among immunocompromised patients with chronic NoV infection. *J. Infect. Dis.* 2017, 216, 1513-1524. doi: 10.1093/infdis/jix520.
113. van Gunsteren, W.F., Billeter, S.R., Eising, A.A., et al. *Biomolecular Simulation: The GROMOS96 Manual and User Guide.* Vdf Hochschulverlag AG, an der ETH Zürich Press. 1996.
114. Viskovska, M.A., Zhao, B., Shanker, S., et al. GII.4 norovirus protease shows pH-sensitive proteolysis with a unique Arg-His pairing in the catalytic site. *J. Virol.* 2019, 93, pii:e01479-18. doi: 10.1128/JVI.01479-18.
115. Wang, J., Fan, T., Yao, X., et al. Crystal structures of enterovirus 71 3C protease complexed with rupintrivir reveal the roles of catalytically important residues. *J. Virol.* 2011, 85, 10021-10030. doi: 10.1128/JVI.05107-11.

116. Wangchuk, S. Matsumoto, T., Iha, H., et al. Surveillance of norovirus among children with diarrhea in four major hospitals in Bhutan: Replacement of GII.21 by GII.3 as a dominant genotype. *PLoS One*. 2017, 12, e0184826. doi: 10.1371/journal.pone.0184826. eCollection 2017.
117. Webb, B., and Sali, A. Comparative protein structure modeling using MODELLER. *Curr. Protoc. Protein Sci*. 2016, 86, 2.9.1-2.9.37. doi: 10.1002/cpps.20.
118. Webb, B., and Sali, A. Protein structure modeling with MODELLER. *Methods Mol. Biol*. 2014, 1137, 1-15. doi: 10.1007/978-1-4939-0366-5_1.
119. White PA. Evolution of norovirus. *Clin Microbiol Infect*. 2014, 20, 8, 741-5. doi: 10.1111/1469-0691.12746. PMID: 24980204.
120. Wyatt RG, Dolin R, Blacklow NR, et al. Comparison of three agents of acute infectious nonbacterial gastroenteritis by cross-challenge in volunteers. *J Infect Dis*. 1974, 129, 6, 709-714. doi:10.1093/infdis/129.6.709.
121. 吉田徹也, 中沢春幸. 塵埃感染の疑われたノロウイルスによる集団感染性胃腸炎事例. *感染症誌*. 2010, 84, 702-707. doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi.84.702. (参照 2020.11.21) .

122. 四柳宏. C型肝炎 今後の展望. *Mod Media*. 2015, 61 巻, 12 号, p.388-392, (参照 2020.11.21) .
123. Zamyatkin D.F., Parra F., Alonso J.M., et al. Structural insights into mechanisms of catalysis and inhibition in Norwalk virus polymerase. *J Biol Chem*. 2008, 283(12), 7705-7712. doi:10.1074/jbc.M709563200.
124. Zeitler CE, Estes MK, Venkataram et al. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus protease at 1.5-Å resolution. *J Virol*. 2006, 80(10), 5050-5058. doi:10.1128/JVI.80.10.5050-5058.2006.
125. Ziheng Yang. 分子系統学への統計的アプローチー計算分子進化学ー, 東京, 共立出版, 2009, 346p. ISBN978-4-320-05677-0.

謝 辞

本研究を遂行し学位論文をまとめるにあたり、格別なるご指導を賜るとともに、学位取得の機会を与えていただきました群馬パース大学大学院保健科学研究所保健科学専攻医療科学領域 木村博一教授に心より深謝いたします。厳しくご指導いただいたことを通して私自身の至らなさを痛感することができたことは、今後の成長の糧となるものであります。

本研究の企画・遂行にあたり、ご指導いただきました北里大学大村智記念研究所 ウイルス感染制御学 I 研究室 片山和彦教授に深謝いたします。

また、研究論文をまとめるにあたり、研究手法や論文作成の細部にわたりご教示いただいた National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) 松島勇紀博士、千葉大学大学院医学研究院総合医科学講座 長澤耕男博士、筑西保健所 本谷匠博士に感謝申し上げます。

株式会社ニイタカ 奥山吉昭 社長には、群馬パース大学大学院にて学位取得ならびに本研究の遂行に格別のご支援を賜りました。また、同技術部の皆様には、社内業務と研究との両立をご支援いただきました。心より御礼申し上げます。最後に温かく見守り、支えてくれた家族に感謝します。

1. 主論文（博士論文）

Ozaki K, Matsushima Y, Nagasawa K, Motoya T, Ryo A, Kuroda M, Katayama K, Kimura H. Molecular evolutionary analyses of the RNA-dependent RNA polymerase region in norovirus genogroup II. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 3070.

2. 副論文

Ozaki K, Matsushima Y, Nagasawa K, Aso J, Saraya T, Yoshihara K, Murakami K, Motoya T, Ryo A, Kuroda M, Katayama K, Kimura H. Molecular Evolution of the Protease Region in Norovirus Genogroup II. *Front Microbiol.* 2020, 10, 2991.

